Remedia „Hoechst"

Remedia „Hoechst"

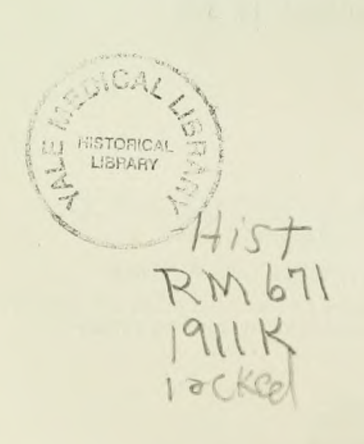
Pharmazeutische Produkte, Serotherapeutische und Bakterien-Präparate

der

Farbwerke
vorm.
Meister Lucius & Brüning
Hoechst a. M.

VICTOR KOECHL & CO.
H. A. METZ, President
34 BEACH STREET, NEW YORK
Are the Sole Licensees and Agents for the United States and Colonies for the Sale of the Products Described in This Volume





Druckfehlerberichtigung

Es muß heißen:

auf Seite 284: Prof. Dr. A. Bier. Als Anästhetikum zur Venenanästhesie benutzt B. eine **0,5 %ige** Novocainlösung; das Novocain wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Die höchste zulässige Dosis beträgt beim Erwachsenen 80 ccm der **0,5 %igen** Novocainlösung.

auf Seite 562: Chemisch-physikalische Eigenschaften.
Schmelzpunkt vom Suprareninum syntheticum **210–212°**.

auf Seite 565: Rp. 14 und 15
cont.:
Novocain. **0,02**

6649

edizin
ver-
ndung
kom-
den
und
der
it der
t des
hera-
n an
eines
jener
hmen
neien
ernen
tand-
g der
esse-

rung zuwege. Auf der durch die Arbeit von Männern wie Johannes Müller, Virchow, Dubois-Reymond, Ludwig gesicherten Lehre von der normalen Funktion der Organe und von der Zellularpathologie konnte sich später das Verständnis für die Störungen aufbauen, die durch die Krankheiten in diesen verursacht werden. Dadurch wurde natürlich auch das Bestreben erweckt diesen nun genau erkannten Störungen durch Mittel entgegenzuwirken, die womöglich nur das erkrankte Organ beeinflußten, für den übrigen Organismus aber indifferent blieben. Die Möglichkeit, Körper mit so scharf begrenzten physiologischen Eigenschaften zu finden, lag jetzt aber auch vor, nachdem die Chemie uns gelehrt hatte, nicht

Vorwort.

Wie in allen ihren Zweigen hat die praktische Medizin auch in der Lehre von der Wirkung der als Arzneimittel verwandten Stoffe und noch mehr in der Art ihrer Anwendung seit der Mitte des verflossenen Jahrhunderts eine vollkommene Wandlung durchgemacht. Damals herrschte in den klinischen Wissenschaften unumschränkt der von Skoda und seiner Schule inaugurierte Nihilismus. Das Beobachten der Krankheit war Selbstzweck der ärztlichen Bemühung, mit der Feststellung der Diagnose sollte eigentlich die Tätigkeit des wissenschaftlich gebildeten Arztes ihr Ende haben. Alle therapeutischen Maßnahmen waren damals nur Konzessionen an die Erwartung des Patienten, der noch an die Fähigkeit seines Beraters, ihn zu heilen, glaubte. Und wie hätte es zu jener Zeit auch viel anders sein können; mit einigen Ausnahmen vermochte ja der ganze Wust der überkommenen Arzneien in ihrer oft abenteuerlichen Zusammensetzung der nüchternen Prüfung eines denkenden Beobachters durchaus nicht standzuhalten. Hier brachte erst der glänzende Aufschwung der Physiologie in den darauf folgenden Jahrzehnten eine Besserung zuwege. Auf der durch die Arbeit von Männern wie Johannes Müller, Virchow, Dubois-Reymond, Ludwig gesicherten Lehre von der normalen Funktion der Organe und von der Zellularpathologie konnte sich später das Verständnis für die Störungen aufbauen, die durch die Krankheiten in diesen verursacht werden. Dadurch wurde natürlich auch das Bestreben erweckt diesen nun genau erkannten Störungen durch Mittel entgegenzuwirken, die womöglich nur das erkrankte Organ beeinflußten, für den übrigen Organismus aber indifferent blieben. Die Möglichkeit, Körper mit so scharf begrenzten physiologischen Eigenschaften zu finden, lag jetzt aber auch vor, nachdem die Chemie uns gelehrt hatte, nicht

nur die in den Pflanzen vorkommenden, physiologisch stark wirksamen Substanzen rein zu gewinnen, sondern auch unabhängig von der Natur Körper synthetisch darzustellen, die jene an Wirksamkeit noch übertreffen.

In ersterer Hinsicht war ein deutscher Apotheker Sertürner bahnbrechend gewesen; er hatte 1806 aus dem bis dahin allein verwendeten Opium das Morphin isoliert und in ihm denjenigen Bestandteil erkannt, auf dem hauptsächlich die Wirksamkeit der Droge beruhte. In den darauf folgenden Jahren wurden aus verschiedenen Pflanzen, die schon lange arzneilich verwertet worden waren, die wirksamen Substanzen isoliert, so z. B. das Atropin, Hyoscyamin, Chinin u. a. Doch war naturgemäß die Zahl der Ergebnisse, die auf diesem Wege möglich waren, nur eine beschränkte. Als erstes synthetisch dargestelltes Mittel wurde 1846 der Äther, und bald darauf das Chloroform in die Medizin eingeführt — Substanzen, die heute noch jedem Arzte unentbehrlich sind, wenn sie auch durch den ausgedehnten Gebrauch der Lokalanaesthetika einen Teil ihres Anwendungsgebietes verloren haben. Die schnelle Entwicklung der wissenschaftlichen Chemie lieferte uns nun bald Substanzen, die dem erstrebten Ziele sehr nahe kamen. Liebreich führte 1869 das heute noch im Gebrauch befindliche Chloralhydrat als Schlafmittel ein. Auch die 1874 von Kolbe zuerst empfohlene Salizylsäure behauptet noch immer ihren Platz unter den allgemein verwendeten Arzneimitteln.

Das im Anfang der achtziger Jahre von Knorr dargestellte und von Filehne auf seine physiologische Wirkung geprüfte Antipyrin, dessen Bedeutung für die Therapie die Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning sofort erkannten und deshalb der Allgemeinheit zugänglich machten, hat sich sehr bald ein Anwendungsgebiet erobert, wie noch kein anderes Medikament, selbst nicht das Chinin. Der volle Erfolg dieses Körpers war die Ursache, daß nun von allen Seiten — leider auch oft von Unberufenen — nach neuen Mitteln gesucht wurde, was eine ephemere Überproduktion von mehr oder weniger willkürlich hergestellten Präparaten hervorrief. Die Beschäftigung mit diesen, aus den verschiedensten Gebieten der Chemie stammenden Substanzen führte andererseits auch wieder zur festen Begründung der Erkenntnis von dem Zusammenhange zwischen der chemischen Konstitution eines Körpers und seiner physiologischen Wirkung (Filehne, Ehr-

lich u. v. a.). Wir lernten erkennen, daß bestimmte Beeinflussungen des menschlichen Organismus, z. B. die Herabsetzung der fieberhaft erhöhten Temperatur, an das Vorhandensein gewisser Atomkomplexe in dem oft recht komplizierten Molekül des angewendeten Arzneimittels gebunden sind. Mit der sicheren Feststellung dieser Lehre war nun auch der Anhalt gegeben, systematisch nach Stoffen suchen zu können, die bestimmte Krankheiten und Krankheitssymptome bekämpfen sollten. Bei den diesbezüglichen Arbeiten waren die Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning aber stets darauf bedacht, nur dann ein neues Arzneimittel dem Handel zu übergeben, wenn die von autoritativer Seite ausgeführten pharmakologischen, physiologischen und klinischen Untersuchungen sie mit zwingender Logik davon überzeugten, daß durch Herausgabe des neuen Mittels auch einem wirklichen Bedürfnis der modernen Heilkunde entsprochen wurde. Die folgenden Blätter werden Auskunft geben, auf wie vielen Gebieten der Medizin dieses Bestreben der Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning, nur auf wissenschaftlicher Grundlage aufgebaute Arzneimittel für die betreffende Therapie zu finden, nahezu vollkommen geglückt ist.

In der ersten Ausgabe unseres Buches „Pharmazeutische Produkte 1903" hatten wir uns darauf beschränkt die allgemeinen Daten über unsere Arzneimittel und objektiv gehaltene Referate wichtiger Publikationen zusammenzustellen. Von verschiedenen Klinikern und interessierten Ärzten wurde uns neuerdings der Gedanke nahegelegt, ein vollständiges Sammelwerk über die von uns dargestellten Medikamente zu schaffen.

Diesen Anregungen entsprachen wir um so lieber, als wir aus ihnen zu ersehen glaubten, daß der größte Teil der medizinischen Welt den Erzeugnissen unseres Werkes ständig ein hohes Interesse entgegenbringt und unser Bestreben anerkennt, nur tatsächlich wertvolle Heilmittel herauszubringen.

Wir hoffen, daß dem Sammelwerk „Remedia Hoechst" das gleiche Interesse entgegengebracht werden wird, wie seinerzeit der ersten Auflage der „Pharmazeutischen Produkte".

Allgemeines Indikationsverzeichnis.

Adstringentia: Alumnolum, Arterenolum, Homorenonum, Suprareninum.
Anästhetika: Anaesthesinum, Holocainum, Novocainum, Orthoformium.
Analgetika: Migraeninum, Pyramidonum und P. salicylicum, Trigeminum.
Antiarthritika: Lysidinum und L. bitartaricum.
Antidiarrhoika: Benzonaphtolum, Dermatolum, Gujasanolum, Resorcinum resublimatum.
Anthelmintika: Gujasanolum.
Antihydrotika: Pyramidonum bicamphoricum.
Antigonorrhoika: Albarginum, Alumnolum, Argoninum, Resorcinum und R. resublimatum.
Antipyretika: Acidum acetylo-salicylicum, Antipyrinum und A. salicylicum, Lactopheninum, Pyramidonum et ejus salia.
Antiphthisika: Benzosolum, Gujasanolum, Robert Kochs Tuberkulinpräparate.
Antirheumatika: } Acidum acetylo-salicylicum, Antipyrinum und A. sali-
Antineuralgika: } cylicum, Pyramidonum und P. salicylicum, Trigeminum.
Antiskabiosa: Naphtolum, Tumenolum.
Antiseptika: Albarginum, Alumnolum, Argoninum, Benzonaphtolum, Dermatolum, Methylenum coeruleum, Naphtolum, Resorcinum und R. resublimatum, Tumenolum.
Antispasmodika: Antipyrinum, Tussolum.
Antisyphilitika: Arsacetinum, Sajodinum.
Blasenantiseptika: Albarginum, Gujasanolum, Resorcinum resublimatum.
Desodorantia: Gujasanolum.
Diätetika: Natrose, Pegnin.
Haemostatika: Arterenolum, Ferripyrinum, Homorenonum, Suprareninum und S. syntheticum.
Hypnotika: Acidum und Natrium diaethylbarbituricum, Acidum dipropylbarbituricum, Hypnalum, Urethanum.
Nervina: Sabrominum, Valylum.
Sedativa: Acidum und Natrium diaethylbarbituricum, Oxaphor, Sabrominum, Trigeminum, Valylum.

Spezielle Indikationen
und
Allgemeines Inhaltsverzeichnis
siehe am Schlusse des Buches.

Acidum acetylo-salicylicum „Hoechst“

(Azetylsalizylsäure).

$$C_6H_4<^{O\cdot CO\cdot CH_3}_{CO\cdot OH}$$

Darstellung. Durch Azetylierung der Salizylsäure entsteht Azetylsalizylsäure.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weiße, nadelförmige Kristalle, oder lockeres, weißes, kristallinisches Pulver, fast geruchlos und von schwach saurem, etwas kratzendem Geschmacke, schwer löslich in Wasser (bei 37° ungefähr 1 : 100), leicht in Äther und Weingeist; die Lösungen reagieren sauer. Schmelzpunkt 137°.

Identitätsreaktionen. Kocht man 0,5 g Azetylsalizylsäure mit 5 ccm Natronlauge zwei bis drei Minuten lang und versetzt die klare Lösung nach dem Erkalten mit verdünnter Schwefelsäure, so fällt Salizylsäure (Smp. 157°) aus. Das Filtrat riecht deutlich nach Essigsäure.

Prüfung. 0,5 g Azetylsalizylsäure müssen sich in 5 ccm Weingeist klar und farblos auflösen. Schüttelt man 1 Teil Säure mit 10 Teilen Wasser und filtriert, so darf das Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure weder durch Silbernitratlösung, noch durch Baryumnitratlösung, noch durch Schwefelwasserstoffwasser verändert werden.

0,1 g Azetylsalizylsäure in 5 ccm Weingeist gelöst und mit 20 ccm Wasser verdünnt, dürfen nach Zusatz von 1 Tropfen Eisenchloridlösung erst nach längerem Stehen eine violette Farbe annehmen.

0,1 g der Säure soll, auf Platinblech verbrannt, keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Indikationen. Azetylsalizylsäure wird bei Influenza, Erkältungserscheinungen, Gelenk- und Muskelrheumatismus, Neuralgien etc. erfolgreich verordnet.

Dosierung. Man wendet das Pulver als solches, oder in Schüttelmixtur an. Einzelgabe für Erwachsene ist 0,5 bis 1 g, Tagesgabe 4 bis 5 g. Die im Handel befindlichen Tabletten zu 0,5 g und 1 g läßt man am besten mit etwas Wasser, worin sie leicht zerfallen, einnehmen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Acid. acetylo-salicyl. „Hoechst" . 0,5 (–1,0) M.f.p. tal. dos. Nr. X. S. 3–5mal täglich ein Pulver zu nehmen (für Erwachsene). Rp. (2) Acid. acetylo-salicyl. „Hoechst" . . 2,5–5,0 Mucil. gumm. arab. 10,0 Sirup. Rub. Idaei . 20,0 Aq. dest. ad . . . 100,0 M.D.S. Dreimal täglich einen Kinderlöffel voll zu nehmen (Schüttelmixtur, für Kinder).	Influenza, Erkältungskrankheiten, Gelenk- und Muskelrheumatismus, Neuralgie.	Rp. (3) Tabl. acid. acetylo-salicyl. „Hoechst" 0,5 No. XX. (Originalpackung). S. Bei Bedarf ein bis zwei Tabletten in etwas Wasser zu nehmen.	Influenza, Erkältungskrankheiten, Gelenk- und Muskelrheumatismus, Neuralgie.

Acidum diaethylbarbituricum
und
Natrium diaethylbarbituricum „Hoechst"

(Diäthylbarbitursäure und
Diäthylbarbitursaures Natrium).

$(C_2H_5)_2 = C = (CO \cdot NH)_2 = CO$

So segensreich auch im allgemeinen die Pflanzenstoffe selbst und die aus ihnen gewonnenen Heilmittel geworden sind, so haben doch besonders die narkotisch wirkenden unter ihnen, beispielsweise Kokain, Morphium u. a. häufig genug unangenehme Sensationen zum Gefolge gehabt. Im Vordergrunde stand hier, und zwar in sehr hohem Masse, die Gefahr der Angewöhnung, die immer mehr den Wunsch nach solchen Präparaten laut werden ließ, die wohl den gleichen therapeutischen Effekt auszulösen im Stande sind, nicht aber die unerwünschten Eigenschaften der obengenannten besitzen.

Das Suchen nach zweckdienlichen Medikamenten führte schließlich zur Herstellung einer Anzahl synthetischer Arzneimittel, die sich inzwischen auf den verschiedensten Gebieten der Medizin Bürgerrecht erworben haben, so beispielsweise die modernen Lokalanästhetika und Hypnotika. Von letzteren hat sich die Diäthylbarbitursäure in hervorragender Weise die Sympathie der Ärzte zu erwerben vermocht, da ihre schlafbringende Wirkung als zuverlässig und, so lange ihre Medikation sich in rationellen Grenzen bewegt, als durchaus ungefährlich erkannt wurde.

Darstellung. Diäthylmalonsäure wird durch Phosphorpentachlorid in das Chlorid, und dieses durch Ammoniak in das Amid übergeführt. Durch Erhitzen des Diäthylmalonamids mit Phenolcarbonat erhält man alsdann Diäthylmalonylharnstoff = Diäthylbarbitursäure.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, wasserhelle, schwach bitter schmeckende und geruchlose Kristalle, die ohne Rückstand sublimieren. Schmelzpunkt 186—187° (191 corr.).

(Identitätsreaktionen — Indikationen).

Diäthylbarbitursäure ist leicht löslich in Äther, warmem Weingeist, Aceton, Essigäther und alkalischen Flüssigkeiten, schwer löslich in kaltem Wasser (1:145), leichter in siedendem Wasser (1:12), in Amylalkohol, Chloroform und Eisessig.

<u>Identitätsreaktionen.</u> Erhitzt man 2 g Kaliumhydroxyd in einem kleinen Tiegel bis zum Schmelzen und trägt in dieses 0,2 g Diäthylbarbitursäure ein, so entwickeln sich Ammoniakdämpfe, die bei Annäherung eines mit Salzsäure benetzten Glasstabes dichte weiße Nebel bilden. Beim Aufnehmen der erkalteten Schmelze in verdünnter Schwefelsäure entwickelt sich Kohlensäure unter gleichzeitigem Auftreten eines Geruches von Fettsäure. Eine kaltgesättigte, wässerige Lösung gibt mit Denigès' Reagens einen weißen Niederschlag, der auf Zusatz von Salpetersäure wieder verschwindet. In derselben, mit etwas Salpetersäure versetzten Lösung erzeugt Millons Reagens einen weißen gallertartigen, im Überschuß des Fällungsmittels löslichen Niederschlag.

<u>Prüfung.</u> Die Lösungen der Diäthylbarbitursäure in Wasser, Weingeist, Äther und in konzentrierter Schwefelsäure seien klar und farblos. Eine kaltgesättigte, wässerige Lösung muß sich gegen Kongopapier neutral verhalten und darf blaues Lackmuspapier nur ganz schwach röten.

Die wässerige Lösung soll durch Baryumnitrat gar nicht, durch Silbernitrat höchstens opalisierend getrübt werden, auch dürfen sich nach Zusatz einiger Tropfen Bromwasser nach längerem Stehen keine Flocken abscheiden.

1 Teil Diäthylbarbitursäure, in 10 Teilen verdünntem Weingeist gelöst, darf durch Schwefelwasserstoffwasser weder in alkalischer noch in saurer Lösung verändert werden. Eine alkoholische Lösung (1:10), mit 1 ccm 7%iger Salzsäure angesäuert, darf, nach Gutzeit geprüft, keine Arsenreaktion geben.

0,1 g Diäthylbarbitursäure soll nach dem Verbrennen auf dem Platinblech keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

<u>Pharmakologisches.</u> Die pharmakologischen Versuche haben ergeben, daß Diäthylbarbitursäure, in normalen Dosen angewendet, keinerlei Intoxikationserscheinungen hervorruft.

Sie übt insbesondere keinen schädigenden Einfluß auf das Blut, das Herz, die Nieren oder die Respiration aus.

Ihre spezifische Wirkung tritt innerhalb ½—1 Stunde ein und äußert sich in einem ruhigen, erquickenden, mehrstündigen Schlafe, aus welchem der Patient frisch und ohne ein Gefühl der Benommenheit erwacht.

<u>Indikationen.</u> Die Wirkung der Diäthylbarbitursäure „Hoechst" als Schlafmittel und Sedativum ist eine zuverlässige bei nervöser Agrypnie jeder Art, bei Depressionszuständen, Erschöpfungspsychosen, Hypochondrie, Hysterie, klimakterischen und periodischen Beschwerden, Melancholie, Neurasthenie; sie ist ferner eine ausgezeichnete bei Schlaflosig-

keit, welche durch andere Krankheiten, z. B. schwere Infektionskrankheiten, oder durch leichte Schmerzen, z. B. bei Rheumatismus, Gicht, Ischias etc. bedingt ist.

Die Diäthylbarbitursäure „Hoechst" findet außerdem Anwendung in der psychiatrischen Praxis, z. B. bei Angstzuständen, Delirium tremens, Dementia, Halluzinationen, Katatonie, nervöser Unruhe, Paranoia, progressiver Paralyse, Tobsuchtsanfällen. Die sedative Wirkung hält meistens länger als 24 Stunden an und hat sich auch bei epileptischen, hysterischen, maniakalischen und psychomotorischen Erregungszuständen bestens bewährt.

Zahlreiche Versuche in der Kinderpraxis haben bewiesen, daß die Diäthylbarbitursäure „Hoechst" in zweckentsprechenden Gaben selbst ganz kleinen Kindern ohne schädliche Folgen verabreicht werden kann. Unruhe und Schlaflosigkeit der Kinder, bedingt durch Husten, Konvulsionen, Tetanie, Verdauungsstörungen, oder während des Zahnens, werden durch das Mittel mit sicherem Erfolge bekämpft.

Natrium diaethylbarbituricum. In gewissen Fällen scheint es von Wert, ein etwas leichter lösliches Mittel zu besitzen, um dasselbe auch rektal und subkutan anwenden zu können. Diese gewünschten Eigenschaften besitzt das Natriumsalz der Diäthylbarbitursäure, welches in Wasser im Verhältnis 1 : 5 löslich ist. Gleichzeitig scheint es den Vorzug zu haben, daß es zufolge seiner leichteren Resorptionsfähigkeit schneller in Aktion tritt und aus dem Organismus auch schneller wieder ausgeschieden wird, weshalb beim Patienten nach dem Erwachen kein Gefühl der Benommenheit mehr zurückbleibt. Im Übrigen ist das Indikationsgebiet des Diäthylbarbitursauren Natriums das gleiche wie das der Diäthylbarbitursäure.

Dosierung. Die gewöhnliche Medikation der Diäthylbarbitursäure ist die interne; in den Fällen, wo die rektale oder subkutane Anwendung eines Hypnotikums gewünscht wird, empfiehlt sich die Verordnung des Diäthylbarbitursauren Natriums und zwar in den gleichen Dosen wie bei der Diäthylbarbitursäure.

In den meisten Fällen genügt es, die Diäthylbarbitursäure (oder ihr Natriumsalz) in Dosen von 0,5 bis 0,75(!)—1,0(!) g in

heißem Tee oder Milch etc. gelöst, oder in Form von Tabletten à 0,5 g, mit oder ohne Kakao, zu geben.

Bei Frauen und Mädchen reichen öfters schon kleinere Dosen von 0,25—0,3 g aus.

Kindern gibt man das Mittel in Dosen von 0,025—0,075 bis 0,1 g 1—2mal täglich, in einem warmen Getränk gelöst.

Bei schweren Erkrankungen oder hochgradigen Erregungszuständen sind höhere Gaben 1,0(!)—1,5(!)—2,0(!) g erforderlich. In solchen Fällen ist es zweckmäßig, das Mittel in abgeteilten Mengen zu 0,5 g in kürzeren Intervallen zu geben.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Acid. (od. Natr.) diaethylbarbituric. „Hoechst" 0,5 (—0,75)—1,0 MD. tal. dos. Nr. V. S. Abends v. d. Schlafengehen 1 Pulver in einem warmen Getränk gelöst zu nehmen, evtl. nach ½ Stunde ein weiteres Pulver.	Jede Art von Insomnie. Als Sedativum zur Vorbehandlung bei Allgemein-Narkose und Lokalanästhesie.	Rp. (4) Natr. diaethylbarbituric. 0,5 Natr. chlorat. 0,1 Aqu. dest. 10,0 MDS. Zum Klysma. (Vorher ist zweckmäßig ein Reinigungsklystier zu geben.)	Als Hypnotikum oder Sedativum in den Fällen wo die Darreichung per os nicht möglich ist
Rp. (2) Acid. (od. Natr.) diaethylbarbituric. „Hoechst" 0,25—0,3—0,5. MD. tal. dos. Nr. V. S. Abends v. d. Schlafengehen 1 Pulver in einem warmen Getränk gelöst zu nehmen. (Für Frauen und Mädchen.)		Rp. (5) Natr. diaethylbarbituric. 0,5 Butyr. Cacao 2,5 M. f. supp. D. tal. supp. Nr. V. S. Nach Bericht.	
Rp. (3) Tabl. Acid. (od. Natr.) diaethylbarbituric. „Hoechst" cont. 0,5 Nr. X. Originalpackung (mit etwas Cacao) S. Nach Verordnung.		Rp. (6) Acid. (od. Natr.) diaethylbarbituric. „Hoechst" 1,0(—1,5)—2,0 MD. tal. dos. III Bei Bedarf ½ Pulver in einem warmen Getränk gelöst sogleich zu nehmen, die andere Hälfte nach ½ Stunde.	Starke Erregungszustände.
		Rp. (7) Natr. diaethylbarbituric. 0,5 Aqu. dest. ad 5,0 MDS. Zur subkutanen Injektion.	Insomnie. Morphinentziehungskur.

Klinisches.

Dr. Hermann Schmidt (Psychiatrisch-neurologische Wochenschrift 1907, No. 29) konnte nach einem Gesamtverbrauch von ca. 3 kg Diäthylbarbitursäure „Hoechst", in der Irrenanstalt Dalldorf, keine unangenehmen Nebenerscheinungen oder auch nur ungleichmäßige Wirkungen konstatieren. Einige Patienten hatten bis zu 82 g Diäthylbarbitursäure in 106 Tagen, bei gelegentlicher Unterbrechung, erhalten.

Bei der *Behandlung von Geisteskranken* ist Diäthylbarbitursäure kein unfehlbares Mittel, sie leistet aber ebensoviel, wenn nicht mehr als die früher an ihrer Stelle benutzten Präparate. Sehr gut hat sich das Mittel in Verbindung mit Paraldehyd bewährt.

Meistens genügt die Dosis von 0,5 g Diäthylbarbitursäure; die höchste Gabe betrug 1,5 g.

Oberstabsarzt Dr. Buttersack (Deutsche militärärztliche Zeitschrift 1907, No. 20) bringt eine aphorismenartige Zusammenstellung individueller Beobachtungen und praktischer Erfahrungen. Zum Kapitel der *Schlafmittel* rühmt er die *Diäthylbarbitursäure* „Hoechst", die sich als Schlafmittel durchweg gut bewährt hat und sich durch ihre Wohlfeilheit auszeichnet. Noch etwas stärker wirkt die *Dipropylbarbitursäure* „Hoechst".

Literaturauszug über Diäthylbarbitursäure „Hoechst".

Schmidt, Psychiatrisch-neurologische Wochenschrift 1907, No. 29.
Buttersack, Deutsche militärärztliche Zeitschrift 1907, Heft 20.
Linke, Therapeutische Neuheiten 1908, Heft 5.

Acidum dipropylbarbituricum „Hoechst“

(Dipropylbarbitursäure)

(Dipropylmalonylharnstoff).

$(C_3H_7)_2 = C = (CO \cdot NH)_2 \cdot CO$

<u>Darstellung.</u> Dipropylmalonester wird mit Harnstoff kondensiert und zwar mittels Dinatriumcyanamid. Durch Ansäuren der wässerigen Lösung erhält man Dipropylbarbitursäure.

<u>Chemisch-physikalische Eigenschaften.</u> Kleine, weiße, schwach bitter schmeckende, geruchlose Kristallnadeln, die nach dem Trocknen im Vakuumexsikkator einen Schmelzpunkt von 146° zeigen. Dipropylbarbitursäure ist leicht löslich in Äther, Weingeist, Chloroform, Aceton und alkalischen Flüssigkeiten, schwer löslich in kaltem Wasser (1:1600), etwas leichter in siedendem Wasser (1:70).

<u>Identitätsreaktionen.</u> Erhitzt man 2 g Kaliumhydroxyd in einem kleinen Porzellantiegel zum Schmelzen und trägt in dieses 0,2 g Dipropylbarbitursäure ein, so entwickeln sich Ammoniakdämpfe, die bei Annäherung eines mit Salzsäure benetzten Glasstabes dichte weiße Nebel bilden. Beim Aufnehmen der erkalteten Schmelze in verdünnter Schwefelsäure entwickelt sich Kohlensäure unter gleichzeitigem Auftreten eines Geruches von Fettsäure.

Eine kaltgesättigte Lösung von Dipropylbarbitursäure in Wasser, mit etwas Salpetersäure versetzt, gibt nach Zusatz von Millons Reagens einen weißen, gallertartigen, im Überschuß des Fällungsmittels löslichen Niederschlag.

<u>Prüfung.</u> Eine wässerige Lösung der Dipropylbarbitursäure darf gegen blaues Lackmuspapier nur ganz schwach sauer reagieren und weder durch Baryumnitrat- noch durch Silbernitratlösung verändert werden, auch dürfen sich nach Zusatz einiger Tropfen Bromwasser nach längerem Stehen keine Flocken abscheiden. Von Schwefelsäure wird Dipropylbarbitursäure ohne Färbung aufgenommen. 1 Teil Dipropylbarbitursäure, in 10 Teilen verdünntem Weingeist gelöst, darf durch Schwefelwasserstoffwasser weder in alkalischer, noch in saurer Lösung verändert werden und nach dem Ansäuern mit 1 ccm 7%iger Salzsäure, nach Gutzeit geprüft, keine Arsenreaktion geben.

0,1 g Dipropylbarbitursäure soll nach dem Verbrennen auf dem Platinblech keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Indikationen und Dosierung. Dipropylbarbitursäure findet bei Schlaflosigkeit, nervösen Zuständen, wie auch bei Delirium tremens, Tobsuchtsanfällen etc., überhaupt in allen denjenigen Fällen Anwendung, wo eine Gewöhnung an andere Hypnotika eingetreten ist.

In der Regel wird man mit Gaben von 0,15—0,3 g Dipropylbarbitursäure pro dosi auskommen, deren Wirkung ungefähr derjenigen von 0,25—0,5 g Diäthylbarbitursäure entspricht.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Acid. dipropylbarbituric. „Merck" . . 0,15—0,3 D. tal. dos. Nr. V. S. Abends v. d. Schlafengehen 1 Pulver in einem warmen Getränk gelöst zu nehmen.	Jede Art von Insomnie.	Rp. (2) Acid. dipropylbarbituric. „Merck" . . . . . 0,5 D. tal. dos. Nr. III. S. Wie vorstehend.	Bei starken Erregungszuständen und in solchen Fällen, wo Gewöhnung an andere Hypnotika eingetreten ist.

Albarginum

(Albargin)

(Verbindung der Gelatose mit Silbernitrat).

Die von sämtlichen Ärzten anerkannte Tatsache, daß die neueren Silberpräparate in bezug auf gonokokkentötende Wirkung dem Silbernitrat nicht gleichkommen, veranlaßte Dr. Liebrecht, Versuche anzustellen, welche bezweckten, das Silbernitrat als solches in eine reizlos wirkende Form überzuführen. (Siehe auch das Vorwort zu Argonin.)

Die Bemühungen Liebrechts führten zur Darstellung des Albargins. Dieses Präparat kann gewissermaßen als reizlos wirkendes Silbernitrat gelten, welches sowohl die anerkannten Vorteile der Silbereiweißverbindungen, als auch die des Silbernitrats in sich vereinigt.

Das Albargin wurde zuerst in der Josephschen Klinik (Berlin) eingehend auf seine therapeutische Wirksamkeit hin geprüft und von dort aus als ein ausgezeichnetes Antigonorrhoikum empfohlen. Ebenso günstig lautet das Urteil von vielen anderen Urologen, welche ebenfalls das Albargin in ausgedehntestem Maße angewandt haben.

Darstellung. Das Albargin wird dargestellt, indem man die aus dialysierter Gelatine gewonnene neutrale Gelatose in wässeriger Lösung mit Silbernitrat versetzt und das Reaktionsprodukt unter bestimmten Vorsichtsmaßregeln zur Trockene bringt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Grobes, glänzendes, gelbliches Pulver, das in Wasser mit neutraler Reaktion sehr leicht löslich ist und ca. 15 % Silber enthält.

Identitätsreaktionen. Gerbsäurelösung ruft in der wässerigen Lösung (1 : 10) einen flockigen Niederschlag hervor; durch Salzsäure wird die Lösung bis zur Undurchsichtigkeit weiß getrübt. Löst man eine kleine Menge Albargin (0,05 g) in 2 ccm Wasser, fügt 2 ccm konzentrierte Schwefelsäure hinzu und überschichtet die Flüssigkeit mit Ferrosulfatlösung, so bildet sich an der Berührungsfläche der beiden Lösungen eine braune Zone.

Prüfung: Die wässerige Lösung (1 : 100) soll vollkommen klar und neutral sein, oder höchstens eben bemerkbar sauer reagieren.

1 g Albargin mit 10 ccm absolutem Alkohol geschüttelt, gebe ein Filtrat, das auf Zusatz von 1 Tropfen verdünnter Salzsäure nicht getrübt wird.

Verascht man 1 g Albargin, löst den Rückstand durch vorsichtiges Erwärmen in verdünnter Salpetersäure, verdünnt die Lösung mit Wasser auf ca. 50 ccm und titriert nach Zugabe von 5 ccm Ferriammoniumsulfatlösung mit Zehntel-Normal-Ammoniumrhodanidlösung, so müssen zur Ausfällung des Silbers 13,7–13,9 ccm verbraucht werden, entsprechend einem Gehalte von 14,8–15 % metallischem Silber.

Pharmakologisches. Albargin ist diejenige Silbereiweißverbindung, welche die größte Durchdringungsfähigkeit (Dialysierbarkeit) gegenüber lebenden Membranen und Geweben besitzt. Dadurch ist es geeignet, in die Tiefe zu dringen, eine Eigenschaft, die ja gerade für die Behandlung der Gonorrhoe unerläßlich ist. Die spezifisch gonokokkentötende Wirkung des Albargins ist ebenfalls größer als die von anderen, ähnlich zusammengesetzten Mitteln, und es hat vor diesen noch den weiteren Vorzug, gleichzeitig auch adstringierend zu wirken. Das Albargin ruft keinerlei Reizerscheinungen noch irgendwelche Schmerzwirkung hervor.

Indikationen. Albargin ist in allen Fällen von frischer und chronischer Gonorrhoe am Platze, so lange Gonokokken nachweisbar sind. Ebenso wirkt es sicher bei Ophthalmoblennorhoe. Auch gegen andere Eiterungen ist es ein gutes Desinfiziens, so z. B. als Spülmittel bei Kieferhöhlen-Empyemen. — Ferner ist es gegen Dickdarmerkrankungen mit Erfolg verwendet worden. Albargin hat sich auch als prophylaktisches Mittel gegen Gonorrhoeinfektion bewährt.

Dosierung. Bei den meisten Fällen von Gonorrhoe führt die 0,1–0,15–0,2 %ige Lösung sicher zum Ziel. Für die Abortivbehandlung nach Blaschko wird eine 1–2 %ige Lösung genommen. Bei Darmerkrankungen werden 0,16 %ige Albarginlösungen (= 2 Tabletten à 0,2 g auf ¼ Liter Wasser) in Form von Klysmen angewandt. In der Augenheilkunde finden 10–20 %ige Albargin-Glyzerinlösungen Anwendung.

(Albargin ist der wirksame Bestandteil des nach Angabe von Dr. Ernst R. W. Frank durch die Kaiser Friedrich-Apotheke in Berlin hergestellten und in den Handel gebrachten Heil- und Schutzmittels „Prophylactol".)

Bequemste Dosierungsart: Albargintabletten à 0,2 g in Röhrchen à 50 Stück.

<u>Darstellung von Albarginlösungen.</u> Niederprozentige Lösungen können in Ermanglung von destilliertem Wasser mit gewöhnlichem Brunnenwasser dargestellt werden. Stark konzentrierte und Vorratslösungen sind zweckmäßig mit destilliertem Wasser herzustellen und in braunen Flaschen vor Licht geschützt aufzubewahren. Zum Lösen des Albargins kann selbst kochendes Wasser verwandt werden, ohne daß dadurch eine Zersetzung des Albargins wie bei anderen Silbereiweißverbindungen eintritt. Wird Brunnenwasser zum Lösen des Albargins verwendet, so muß das Brunnenwasser allmählich dem Albargin – nicht umgekehrt, da sonst Trübung auftritt – unter gelindem Umschütteln zugesetzt werden; bei Verwendung von destilliertem Wasser sind dagegen keinerlei Vorsichtsmaßregeln zu beachten.

<u>Albarginflecken</u> in der Leibwäsche lassen sich, so lange sie noch frisch sind, leicht mit Seifenwasser herauswaschen. Ältere, bereits belichtete Flecken, werden mit Natriumthiosulfat leicht entfernt, indem man die betreffenden Wäschestücke in eine warme 10–20 %ige Lösung von Natriumthiosulfat einlegt und bis zum Verschwinden der Flecken darin beläßt.

<u>Rezepte.</u>

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Albargin . . . 0,2 (–0,4) Aqu. dest. ad 200,0 MD. in vitro nigr. S. Zur Injektion resp. Spülung.	Akute Gonorrhoe, Chronische Kieferhöhlenempyeme, Wunden, Abszesse	Rp. (4) Albargin . . . . 1,0 (–2,0) Aqu. dest. ad 100,0 MD. in vitro nigr. S. 10–12 ccm in die Harnröhre zu injizieren und 5 Minuten lang einwirken lassen (Blaschko).	Abortivbehandlung der Gonorrhoe.
Rp. (2) Albargin 0,4 (–0,5–1,0) Aqu. dest. ad 200,0 MD. in vitro nigr. S. Zur Injektion (Klotz).	Chronische Gonorrhoe.	Rp. (5) Albargin . . . . 0,2 Aqu. dest. ad . . . . 300,0 MD. in vitro nigr. S. 3mal je 100 ccm zu injizieren und je 3, 3 und 2 Minuten einwirken lassen (Fuchs).	
Rp. (3) Albargin . . . . 2,0–3,0 Aqu. dest. ad . 100,0 MD. in vitro nigr. S. 20–30 ccm mit Hilfe eines starren, weichen Nélaton-Katheters in die Harnblase zu injizieren und 5 Minuten zurückzubehalten. Temp. 35° (Kromayer, Lohnstein).	Cystitis, Urethritis posterior.	Rp. (6) Albargin . . . . 2,0 (–4,0) Aqu. dest. ad 200,0 MD. in vitro nigr. S. Zur Injektion (Lewin).	Vulvovaginitis, Gonorrhoe, Endometritis.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. 7 Albargin 0,5 Aqu. dest. ad 500,0 MD. in vitro nigr. S. Zum Eingiessen (Welander).	Augenblennorrhoe der Kinder und Erwachsenen.	Rp. 10 Albargin 1–2 Tabletten 0,4 oder Aqu. dest. 250,0 DS. Lauwarm als Klystier zu verwenden (Clemm).	Enteritis (Colitis) membranacea.
Rp. 8 Albargin 0,5–2,0 Solve in aqu. dest. 6,0 adde Glycer. pur. 3,0 MDS. Zum Einträufeln 2–3 gtt. post coitum (Frank).	Prophylaxe, Ophthalmologie.	Rp. 11 Albargin 0,1–0,5 Aqu. dest. ad 100,0 MDS. Zum Einträufeln	Bei Pneumokokken-Konjunktivitis.
Rp. 9 Albargin 0,5 (–1,0) Gelat. et Glycer. qu. s. ad massam, e qua form. bacilli Nr. X DS. Albarginstäbchen.	Gonorrhoe.	Rp. 12 Tabl. Albargin. cont. 0,2 Nr. I. (Originalpackung).	Nach Cronquist wird die Tiefenwirkung d. Albarginlösungen bedeutend erhöht, wenn man zu deren Herstellung statt Wasser eine 0,25%ige Natr. nitric.-Lösung benutzt.

Klinisches.

Dr. Bornemann (Therapie der Gegenwart, März 1901) berichtet aus Dr. Max Josephs Poliklinik in Berlin über Gonorrhoebehandlung mit Gelatosesilber (Albargin). „Es erschien von Bedeutung, eine organische Silberverbindung herzustellen, welche die Reizlosigkeit der Silbereiweißverbindungen besitzt, ohne die Dialysierfähigkeit des Argentum nitricum eingebüßt zu haben. Eine derartige Verbindung liegt in dem Gelatosesilber vor, einer Doppelverbindung von Silbernitrat mit Gelatose. Dem günstigen chemisch-physikalischen Verhalten entsprechen die therapeutischen Erfolge. Das Gelatosesilber rechtfertigt alle Anforderungen, die man an ein gonorrhoisches Antiseptikum stellen kann. Es tötet die Gonokokken, soweit es sie erreicht, sicher ab, ohne dabei die Gewebe zu sehr zu reizen. Es wurde durchschnittlich in 0,2%iger Lösung angewendet, bei vorhandenen starken Entzündungszuständen wurde die Lösung anfangs nur 0,1 bis 0,15%ig genommen. Mit diesen Lösungen machten sich die Patienten anfangs 4–5mal, später in Kombination mit einem Adstringens 3mal täglich Injektionen in der gewohnten Weise mit der Spritze. Blieben die Gonokokken dauernd verschwun-

den, so wurde das Albargin mit Argentum nitricum vertauscht oder nur ein Adstringens angewendet. Die günstige Wirkung des Gelatosesilbers war verschieden je nach der Phase des gonorrhoischen Prozesses und der Anzahl der vorhergegangenen Infektionen. Sehr prompt verschwanden auch die *Gonokokken in den unkomplizierten Fällen, die im 2. Stadium zur Behandlung kamen.* Ein Patient hatte z. B. 8 Wochen lang in einer hiesigen Anstalt gelegen, hatte Ruhe und Diät halten müssen und war mit einem Adstringens behandelt worden. In dem spärlichen, eitrigen Sekret wimmelte es von Gonokokken. Nach der ersten Spülung mit Albargin verschwanden die Gonokokken definitiv. Ein anderer Patient kam mit der 3. Neuinfektion und einer filiformen Striktur in Behandlung. Die Gonorrhoe bestand seit etwa 4 Wochen und war noch nicht behandelt worden. Die Harnröhre vertrug die Spülungen reaktionslos und nach der 2. Spülung waren die Gonokokken verschwunden." Behandelt wurden im ganzen 60 Fälle, 27 erste und 33 zweite resp. Mehrinfektionen. Von diesen erkrankten 18 an Urethritis posterior mit Komplikationen von seiten der Adnexe. Bei den übrigbleibenden 42 verschwanden die Gonokokken dauernd, nach 1 Tag in 2 Fällen, nach 2 Tagen in 5 Fällen, nach 3 Tagen in 4 Fällen usw. bis spätestens (1 Fall) nach 39 Tagen.

Dr. W. A. Hackett (The Medical and Surgical Monitor, September 1901) lobt das Albargin als ein gutes, nicht reizendes Injektionsmittel bei *Gonorrhoe* und teilt ausführlich die Krankengeschichten von 5 Patienten mit, die durch Albargininjektionen (0,15–0,2%ige Lösung) in kurzer Zeit vollständig geheilt wurden. Insgesamt hat er 20 Fälle mit Albargin behandelt, von denen in 2 Fällen eine posterior dazu trat. In den anderen 18 Fällen verschwanden die Kokken dauernd, nach 1 Tag in 2 Fällen, nach 3 Tagen in 3 Fällen, nach 5 Tagen in 3 Fällen usw. bis spätestens in 25 Tagen.

Dr. N. A. Auerbach (Therapeutic Monthly, September 1901) schreibt: Das Präparat, welches mir die besten Resultate gab, ist das Albargin, ein Silbersalz in Verbindung mit Gelatose. Ebenso wie die Albumine und Albumosen kann die Gelatose mit Silber Verbindungen bilden, in denen das Silber maskiert ist. Verfasser teilt 12 Krankengeschichten mit, 11 davon waren Genitalaffektionen. In all diesen Fällen vermochten die

Alberginiinjektionen die Sekretion zum Schwinden zu bringen, so daß die Patienten geheilt entlassen werden konnten.

Der 12. Fall betraf ein 7tägiges Kind mit *Ophthalmoblennorrhoe beider Augen*; nach 5 Tagen war das mit Alberginenträufelungen behandelte Kind geheilt.

Dr. Chrzelitzer (Dermatologisches Centralblatt, Oktober 1901) hat das Albargin in über 100 Fällen erprobt und kommt unter Mitteilung zahlreicher Krankengeschichten zu dem Schlusse: „Die Heilungsdauer währte zwischen 6 und 30 Tagen, so daß wir mit diesem Erfolge zufrieden sein können. Albargin gehört jedenfalls zu den Präparaten, die den Gonococcus töten, die entzündlichen Erscheinungen mäßigen, nicht reizend wirken und gleich dem Argentum nitricum *durch tierische Membran dialysieren, mithin eine große Tiefenwirkung entfalten*. Auf Grund meiner Versuche kann ich das Albargin den Kollegen zur weiteren Prüfung empfehlen."

Dr. A. Pfuhl (Hygienische Rundschau, Februar 1902, Nr. 3) hat in dem hygienisch-chemischen Untersuchungsamt des 10. Armeekorps Albargin in seiner Wirkung auf die gewöhnlichen Eitererreger untersucht. Das Resultat war, daß dasselbe schon in 0,1—0,2%iger Konzentration eine recht hochgradig keimtötende Wirksamkeit habe. Ferner berichtet er über 4 Fälle von *Gonorrhoe*, die er mit 0,1%iger Albarginlösung (3mal täglich eine Einspritzung) behandelte, und zwar 2 frische und 2 veraltete Infektionen. Bei den frischen Erkrankungen verschwanden die Gonokokken in 12 bis 17 Tagen, und innerhalb 14 resp. 28 Tagen nach Beginn der Behandlung waren die Patienten vollkommen geheilt.

Dr. J. Tóth (Orvosi Hetilap 1902, No. 10. Ref.: Ungarische medizinische Presse, 10. April 1902) hat das Albargin bei 65 Patienten gegen *Gonorrhoe* verwendet, und zwar hat er vormittags eine totale Harnröhrenwaschung nach Janet mit 0,1—0,2%iger Lösung gemacht, und nachmittags hat er die Patienten sich selbst eine 0,2—0,5%ige Lösung injizieren lassen. Die Ergebnisse dieser Behandlungsmethode sind folgende: 1. Die Injektion einer 0,1—0,5%igen Lösung in die entzündete Urethra bringt kaum eine Reizung hervor. 2. In kurzer Zeit wird die Zahl der Gonokokken in dem Ausfluß verringert.

Professor Dr. Max v. Zeissl (Wiener Klinik, 1902. Heft I. pag. 11) schreibt, daß er von den modernen Silbersalzen die besten Erfolge bei Anwendung von Protargol oder Albargin gesehen hat, und empfiehlt als bequemste Dosierungsart die Anwendung der Albargintabletten à 0,2 g. Verfasser erwähnt ferner: „Ich habe in einer größeren Reihe von *frischen, ersten Gonorrhoen* Albargin angewendet. In 20 % der so behandelten Fälle waren schon nach 48 Stunden in dem untersuchten, ausfließenden Sekret und den mit dem Harn ausgespülten Filamenten keine Gonokokken mehr nachweisbar."

Dr. A. Blaschko (Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 19) empfiehlt zur *Abortivbehandlung der Gonorrhoe*, wenn der Patient zeitig genug in Behandlung kommt, 10—12 ccm einer 1—2 %igen Albarginlösung nach Desinfektion der Harnröhrenmündung in die Urethra zu injizieren und das Medikament 3—5 Minuten lang einwirken zu lassen. An den nächsten Tagen Injektionen von etwas schwächeren Lösungen. In dieser Weise ausgeführt, gelingt es, mit der Abortivbehandlung etwa in der Hälfte der Fälle die Erkrankung zu kupieren. (Vergleiche auch Blaschko und Frank: Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1902, No. 38.)

Dr. S. Shanahan (American Journal of Dermatology and Genito-Urinary Diseases, St. Louis, Mai 1902) schreibt in einem Artikel *„Die moderne Behandlung der Gonorrhoe"*: „Meine Erfahrung mit Albargin in 66 mikroskopisch sichergestellten Fällen erstrecken sich auf 26 Fälle von Urethritis gonorrhoica anterior, die keine besonderen klinischen Eigentümlichkeiten zeigten, abgesehen davon, daß die Erkrankung in keinem Falle sich nach rückwärts ausbreitete. Die Dauer der Behandlung variierte zwischen 3—10 Tagen, in 85 % war sie in 6 Tagen beendet." Von seinen 29 Fällen von *Urethritis posterior* hat er 17 mit Irrigationen und 12 mit Injektionen behandelt. Seine Resultate faßt er so zusammen: „Alle Fälle von *Urethritis anterior* wurden geheilt entlassen, von den 29 Fällen mit Urethritis posterior wurden 24 geheilt. Von den 11 Fällen mit schweren Komplikationen sind 2 Fälle von *Cystitis* ebenfalls geheilt, die anderen gebessert worden. Diese Resultate zeigen, daß 1. das Albargin einen hohen bakteriziden Effekt entfaltet, 2. daß es vollkommen unschädlich ist, 3. daß es keine Reizwirkung hat. Daher ist die Behandlung

der Gonorrhoe mit diesem Mittel rationell und einfach. Die Gefahr der Ausbreitung des Krankheitsprozesses ist vermindert, ihre Anwendung ist nicht so schmerzhaft wie die der Metallsalze, die Möglichkeit der Strikturbildung ist minimal, die Dauer der Erkrankung ist kürzer, und schließlich erzielt man eine größere Zahl von Heilungen."

Dr. Malejew (Militär-medizinisches Journal St. Petersburg, März 1902) hat Albargin im Militär-Hospital bei mehreren Patienten (0,1 %ige Lösung) bei Gonorrhoe gebraucht. Er faßt seine Erfahrungen in folgenden Sätzen zusammen: „1. Albargin reizt nicht die Schleimhaut der Harnröhre. 2. Da Albargin hervorragende bakterizide Eigenschaften besitzt, wird der Verlauf der Krankheit durch Anwendung desselben verkürzt. Die Behandlung mit Albargin ist eine wesentlich billigere als die mit ähnlichen Präparaten, da das Albargin schon in sehr verdünnten Lösungen energisch wirksam ist. 3. Komplikationen bei der Gonorrhoe können sich bei der Behandlung mit Albargin ebenso einstellen, wie bei der Behandlung der Krankheit mit anderen Mitteln."

Dr. H. G. Klotz (Archiv für Dermatologie und Syphilis 1902, 60. Band, Heft 3) führt aus: „Einer eingehenden Prüfung habe ich am deutschen Hospital, New York, seit dem letzten Frühjahr das Albargin unterworfen, und zwar mit sehr befriedigendem Erfolge. Es wurden 1°/₀₀ige und 2°/₀₀ige, während der letzten Wochen auch 5°/₀₀ige Lösungen benutzt; bei deutlichen Entzündungserscheinungen meistens solche in der Stärke von 2°/₀₀". Albargin bewirkt, wie ein im Vergleich angewendetes Präparat ähnlicher Zusammensetzung, anfangs Brennen, das aber rascher als bei jenem vorübergeht. Von rein praktischem Standpunkt aus möchte man wohl glauben, daß die dünnen, leichtbeweglichen Lösungen des Albargins eher geeignet sein dürften, in die Gewebe einzudringen, als die mehr oder weniger klebrigen Lösungen anderer Mittel. Bei ganz frischen Fällen von Gonorrhoe hat sich dem Verfasser folgendes Verfahren am besten bewährt: Nach Entleerung der Blase wird sofort eine Einspritzung einer 2- evtl. auch 5°/₀₀igen Albarginlösung vorgenommen, und zwar wird die Flüssigkeit etwa 8—10 cm hinter der Urethralmündung, also nicht einmal ganz im Bulbus, entleert. Meist wird zuerst die schwächere Lösung probiert und wenn dieselbe nur un-

bedeutendes Brennen verursacht, wird eine zweite Spritze mit der stärkeren Lösung zugefügt; die Flüssigkeit wird einige Minuten in der Urethra zurückgehalten und durch vorsichtiges Zusammendrücken von außen her möglichst in der ganzen vorderen Harnröhrenpartie zur Verteilung gebracht. Am Abend wird stets eine Injektion mit einem Adstringens gemacht. Recht häufig ist bei dieser Behandlung am 3. Tage kein Sekret mehr vorhanden oder, wenn noch in geringer Menge ausdrückbar, frei von Gonokokken.

Dr. W. A. Hackett (Milwaukee Medical Journal, April 1902) berichtet über weitere 5 Fälle von *frischer Gonorrhoe*, die sämtlich durch Injektionen resp. Irrigationen (bei einer Frau) mit 0,1 bis 0,2%igen Alburginlösungen in sehr kurzer Zeit geheilt worden sind.

Dr. W. H. Salter (Therapeutic Progress, April 1902) hat bei einem Fall von *rezidivierender Gonorrhoe* durch Injektionen von Albargin in 8 Tagen den Ausfluß vollständig zum Schwinden bringen können; 14 Tage nach Beginn der Behandlung war der Patient vollkommen geheilt. Der Urin enthielt weder Schleim noch Fäden. — Ebenso hat Albargin in einem frischen Falle, wo sehr *schwere entzündliche Erscheinungen* vorlagen, innerhalb einer Woche die Schwellung beseitigt und den Ausfluß fast ganz zum Verschwinden gebracht. Nach 14 Tagen war Patient vollkommen geheilt.

Dr. M. A. Auerbach (The American Therapist, November 1902, No. 5) schreibt: „Dasjenige Präparat, welches die zufriedenstellendsten Erfolge gab, war eine Verbindung von Silber und Gelatose (Albargin). Ich habe gefunden, daß Albargin die größte Eindringungsfähigkeit von allen Silbersalzen zeigte; ein weiterer Vorteil bestand darin, daß die angewandte Lösung das gonorrhoische Sekret nicht fällte." Verfasser teilt 10 Krankengeschichten mit, von denen 9 akute Gonorrhoefälle betreffen, die durch Albargin schnell beseitigt wurden. Der 10. Fall war ein *Schanker*, den Verfasser exzidierte; die Wunde wurde mit Albargin bestreut und heilte zur vollkommenen Zufriedenheit.

Dr. H. G. Klotz (Medical News, 29. November 1902, No. 22) berichtet weiterhin über 26 nicht ausgesuchte, selbst genau be-

obachtete Fälle, bei denen Albargin meist die einzige Therapie war. Von diesen 26 Fällen waren 21 Neu-Infektionen und es kamen 15 davon 24–26 Stunden nach dem Bemerken verdächtiger Symptome in Behandlung, 6 innerhalb 3–4 Tagen; 2 Fälle waren *subakute* und 3 *chronische Gonorrhoen*. Von den 15 frischen Fällen konnten 11 nach 8 Tagen geheilt entlassen werden. Auch in den 4 anderen Fällen, wo die Heilung längere Zeit in Anspruch nahm, konnte man eine sehr wesentliche Besserung sofort konstatieren; wie eine spätere Besichtigung lehrte, waren bei all diesen Patienten in der Urethra *Reste alter Erkrankungen* nachweisbar. Von den anderen, später in Behandlung gekommenen Fällen, wurden ebenfalls die meisten in relativ kurzer Zeit geheilt. Ebenso gaben die 2 Fälle von subakuter Gonorrhoe sehr befriedigende Resultate, der eine war 6 Tage, der andere 9 Tage nach Beginn der Injektionen frei von Gonokokken. Auch in allen 3 Fällen von chronischer Gonorrhoe wurde durch Albargin völlige Heilung erzielt. – Verfasser sagt: „Ich zweifle nicht, daß in einigen der frischen Fälle die Urethra nach der ersten Albargin-Injektion tatsächlich frei von Gonokokken war. Da ich jedoch ein für den Patienten günstiges Resultat durch zu frühzeitiges Aussetzen der Injektion nicht riskieren wollte, wiederholte ich dieselbe. Ein so ausgesprochen schnelles Verschwinden der Symptome der Gonorrhoe habe ich beim Gebrauch von Silbersalzen nie beobachtet. . . . Ich stehe deshalb nicht an, zu behaupten, daß Albargin dem Ideal Neißers eines antigonorrhoischen Heilmittels sehr nahe kommt."

Dr. V. Meyer (Gazzetta Internazionale di Medicina Pratica, Neapel 1902, No. 24; Ref.: Deutsche Praxis 1903, No. 7) brachte von 43 Fällen *akuter Gonorrhoe* 34 im Zeitraume von 2 bis 3 Wochen vollständig und dauernd durch Injektionen von 2%igen Albarginlösungen zur Heilung; einige Male mußte die Wirkung des Albargins durch eine Nachbehandlung mit Zinc. sulfocarb. vervollständigt werden. . . . Bei 37 *chronischen Trippern* kam eine 0,3–0,5%ige Albarginlösung zur Anwendung; von diesen wurden 25 dauernd geheilt und 5 mehr oder weniger gebessert. – Ein Fall mit gleichzeitigem *Blasenkatarrh* wurde durch Blasenspülungen mit Albarginlösungen sehr wirksam bekämpft. – Gleich gut hat sich dem Verfasser das Albargin bei Behandlung der *Gonorrhoe der Frauen* bewährt, wo es in Form von 0,5%iger vaginaler Spülung und 0,3%igen

Tampons oder intrauterin in Lösungen von 0,2% angewendet wurde. Meyer bezeichnet das Albargin als das beste Mittel zur Bekämpfung der gonorrhoischen Infektion.

Prof. Dr. Seifert (Deutsche Praxis 1903, No. 7) hat das Albargin in etwa 50 Fällen *akuter und chronischer Gonorrhoe* angewendet, und zwar bei akuten in 0,1%igen, bei chronischen in 0,2%igen Lösungen. Nach seinen Erfahrungen kommt er zu dem Schlusse, daß „das Albargin eine außerordentliche Bereicherung unseres Arzneischatzes zur Behandlung der Gonorrhoe darstellt, daß es in stärkeren Lösungen verhältnismäßig wenig reizt, offenbar genügend Tiefenwirkung besitzt und sich sehr viel billiger stellt als ähnliche Mittel. — In 0,1—0,2%igen Lösungen eignet sich das Albargin auch zu Spülungen in der *Behandlung von chronischen Kieferhöhlenempyemen;* auch hier werden stärkere Reizungserscheinungen nicht beobachtet".

Dr. C. Vignolo-Lutati (Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1903, Heft 1), welcher an der Klinik des Professors Majocchi eine außerordentlich große Zahl von *Gonorrhoefällen* mit Albargin behandelt hat, faßt sein Urteil über dieses Mittel in folgenden Sätzen zusammen:

„Das Albargin ist eine vorzügliche Errungenschaft zur Behandlung der Gonorrhoe aus folgenden Gründen:

1. Es ist handlich und in seiner Wirkung rasch und sicher.
2. Sowohl bei akuten als auch bei chronischen Fällen ist Albargin gleich wirksam.
3. Albargin ist ein schätzenswertes gonokokkentötendes Mittel, welches dabei nicht reizt und außerdem eine ziemlich sichere, adstringierende Wirkung entfaltet.
4. Die Albarginbehandlung ist in der Regel nicht mit Erscheinungen von subjektiver und nur selten mit Erscheinungen von objektiver Unverträglichkeit verbunden, woran dann zumeist ungünstige hygienische oder diätetische Nebenumstände die Hauptschuld tragen.
5. Es eignet sich zu einer regelmäßigen Behandlung mit steigender Dosis (0,2—0,6%ige Lösungen).
6. Es entfaltet seine wohltätige Wirkung sowohl subjektiv als objektiv (rasche Verminderung der Gonokokken und des Ausflusses überhaupt) schon von den ersten Tagen der Behandlung an.

Somit erübrigt uns nur, den Fachgenossen das Albargin für die Tripperbehandlung wärmstens zu empfehlen.

Dr. W. Pick (Therapie der Gegenwart 1903, No. 2) schreibt aus der dermatologischen Klinik der Universität Prag (Direktor Prof. Dr. F. I. Pick): „Eine seinerzeit von Dr. Schwarz, gewesenem Sekundärarzt der Klinik, angestellte Versuchsreihe ergab bezüglich des Zeitpunktes des Verschwindens der Gonokokken aus dem Sekret folgende Resultate:

Die Gonokokken schwanden:

nach	4 Tagen	in	2 Fällen		
„	6	„ „	4	„	
„	7	„ „	4	„	
„	8	„ „	11	„	
„	14	„ „	9	„	: (akute Gonorrhoe).

Die Behandlung geschah in diesen Fällen in der Weise, daß den Patienten die Urethra mit Lösungen von 1 : 2000 bis 1 : 5000 mittelst Katheter ausgespült wurde. Diese Versuche ergaben zwar schon die Tatsache, daß das Mittel von den meisten Patienten gut ertragen wurde und ihnen keine Beschwerden verursachte, sie waren aber trotzdem nicht geeignet, ein definitives Bild über das Mittel zu geben, da die Einführung des Katheters und die Bespülung mit größeren Flüssigkeitsmengen an und für sich schon eine Wirkung auf die Schleimhaut ausüben mußte, die teils reizender, teils adstringierender Natur sein konnte. Ich selbst habe nun das Mittel bei einer großen Anzahl vorwiegend ambulatorisch behandelter Patienten *im akuten Stadium der Gonorrhoe* verwendet und konnte die völlige Reizlosigkeit des Mittels, sowie seinen beschleunigenden Einfluß auf das Verschwinden der Gonokokken mit Sicherheit feststellen.

Die Gonokokken schwanden:

nach	3 Tagen	in	4 Fällen	
„	4	„ „	2	„
„	5	„ „	5	„
„	7	„ „	1	„
„	10	„ „	3	„
„	12	„ „	4	„
„	14	„ „	2	„
„	17	„ „	2	„
„	18	„ „	1	„

Wie hieraus ersichtlich, schwanden die Gonokokken durchschnittlich am 8. Behandlungstage. Hierbei muß in Betracht gezogen werden, daß gerade das Krankenmaterial der Ambulanz ein sehr unzuverlässiges ist in bezug auf die Durchführung ärztlicher Verordnungen, und man wird auch für die große Zahl jener Patienten, welche bei einem einmaligen Besuch Albargin verordnet bekamen und dann aus der Behandlung fortblieben, eine rasche Besserung der Erscheinungen annehmen dürfen, da erfahrungsgemäß bei einer Verschlimmerung ihres Zustandes die Patienten den Arzt immer wieder aufsuchen.

Die Kranken erhielten die Weisung, 3mal täglich Injektionen von 5 Minuten Dauer vorzunehmen, anfangs mit einer $^{1}/_{4}$ %igen Lösung, nach einer Woche mit einer $^{1}/_{2}$ %igen, nach einer weiteren Woche mit einer 1 %igen Lösung. Die Patienten klagten über ein leichtes Brennen, das ihnen die Injektion, aber nur während der ersten 2—3 Tage, verursachte. Stärkere als 1 %ige Lösungen wurden nicht verwendet, nur mit der Dauer der Injektion wurde auf 10 Minuten gestiegen, und auch diese protrahierten Injektionen wurden ohne wesentliche subjektive Beschwerden ertragen, wenn sie auch einen starken, desquamativen Katarrh mit reichlich Epithelien und Fibrin im Sekret zur Folge hatten.

Der Verlauf einer akuten Gonorrhoe unter Albarginbehandlung gestaltete sich demnach so, daß wir unter der $^{1}/_{4}$ %igen Lösung ein baldiges Seltenerwerden oder auch vollkommenes Verschwinden der Gonokokken eintreten sahen, ohne daß sich an den sonstigen Qualitäten des Sekrets betreffend Leukozyten, Epithelien und Fibrin eine wesentliche Änderung zeigte. Unter der $^{1}/_{2}$ %igen Lösung nimmt zumeist der Gehalt an Fibrin und Epithelien im Sekret zu, wobei sich aber stets noch reichlich Leukozyten finden. Die 1 %ige Lösung, von welcher Gebrauch zu machen man nur selten genötigt ist, wirkt, wie erwähnt, stark adstringierend. Auf welcher der 3 Stufen wir die Gonokokken zum Verschwinden bringen, ist individuell verschieden und läßt sich demnach nicht bestimmen; was sich aber mit voller Bestimmtheit sagen läßt, ist, daß, wenn wir die Gonokokken zum Verschwinden gebracht haben, dieser Effekt ein dauernder ist, die Gonokokken dauernd fortbleiben. Es ist das meines Erachtens ein nicht genug zu schätzender Vorzug des Mittels, der möglicherweise mit seiner hohen Dialysierbarkeit zu-

sammenhängt und von welchem wir uns in jedem Falle überzeugen konnten. Es genügt, wenn wir einmal soweit sind, das Mittel auszusetzen und unter allgemein diätetischem Verhalten der Harnröhre Zeit zur Restitutio ad integrum zu lassen, welche in den Fällen akuter Gonorrhoe niemals ausbleibt.

Wir besitzen demnach im Albargin ein Antigonorrhoikum, das in bezug auf Reizlosigkeit und Raschheit der Wirkung sich den besten bisher bekannten Mitteln gleichwertig erweist, bezüglich der Sicherheit in der Dauer der Wirkung, dieselben scheinbar noch übertrifft, so daß wir dessen Verwendung in allen Fällen akuter Gonorrhoe angelegentlichst empfehlen können."

Dr. Walther Nic. Clemm (Archiv für Verdauungskrankheiten 1903, Band IX, Heft I) schreibt: „Die Zusammensetzung des Albargins, welches eigens zur Behandlung des Trippers geschaffen wurde, . . . legte mir den Gedanken nahe, auch *bei Reizzuständen der Darmschleimhaut*, bei denen ja seit alters her in beschränktem Maße Höllensteineinläufe zur Anwendung kamen, Albargin zu Klystieren zu verwenden. Die Überlegung, daß nach Abspaltung in den Deckepithelien von seiner Begleiterin, der resorbierbaren Gelatose, das Silbernitrat tiefer in die Gewebe eindringen und gereizte Becherzellen in ihrer Schleimüberproduktion heilend beeinflussen konnte, ließ mich das Albargin zu Bleibeklystieren, die über Nacht gehalten wurden, besonders in Fällen von *Enteritis (Colitis) membranacea* verwenden; auch in solchen Fällen, wo langdauernde Ölkuren versagt hatten, brachte es den gewünschten Erfolg."

Dr. Blokusewski (Dermatologisches Centralblatt 1903, No. 1 und Monatsberichte für Urologie 1904, Heft 11) stellte *Versuche über die kokkentötende Kraft des Albargins* an, die von Dr. Piorkowski bestätigt wurden. Mit Gonokokken-Kulturen beschickte Ösen wurden 5, 10 und 15 Sekunden lang in verschieden starke Albarginlösungen getaucht, und die Kulturen alsdann auf mit Blut besäte sterile Agarplatten übertragen. Das Resultat der Untersuchung war, daß eine 3%ige Albarginlösung die Gonokokken bereits nach 10 Sekunden abgetötet hatte, die 4%ige Lösung nach 5 Sekunden, und die 5%ige Lösung sofort.

	0,1 %	0,25 %	0,5 %	1 %	2 %	3 %	4 %	5 %	7,5 %	10 %
5 Sekunden	+	+	+	+	+	+	+	—	—	—
10 „	+	+	+	+	+	+	—	—	—	—
15 „	+	+	+	+	+	—	—	—	—	—

+ Wachstum, — Sterilität.

Auf Grund dieser Prüfungen und reichlicher Erfahrungen in praxi empfiehlt B. das Albargin angelegentlichst als *Prophylaktikum gegen Tripperinfektion*, und zwar zu 8 %, in welcher Konzentration es in handlichen Aufmachungen von verschiedenen Firmen in den Handel gebracht wird.

Dr. F. Fuchs (Therapeutische Monatshefte 1903, No. 10) gibt an, daß die *Abortivkur* nur 48 bis höchstens 72 Stunden post coitum Aussicht auf Erfolg bietet. Nach seiner Methode wurde „eine 2 %ige Albarginlösung in eine 100 ccm fassende Handspritze aspiriert und auf die Spritze eine Glasolive fest aufgesetzt. Jetzt wurde unter sanftem Drucke die Urethra anterior mit der Lösung angefüllt, bis der Patient das Gefühl hatte, daß seine Harnröhre gespannt sei. Die Olive wurde nicht entfernt, sondern behufs eines sicheren Abschlusses in dem Orif. extern. belassen. Nach 5 Minuten wurde die erste Injektion abgelassen, die zweite Injektion blieb 3 Minuten, die dritte 2 Minuten in der Urethra. Insgesamt blieb also die Harnröhre 10 Minuten mit der Albarginlösung in Berührung". Eine Komplikation ist in keinem der 8 Fälle eingetreten, die Erfolge waren ausgezeichnet. Nach 14 Tagen bis spätestens 3 Wochen war die Harnröhre absolut trocken, der Urin war klar und ohne jede Spur von Filamenten.

Dr. Louis Stordeur (Le Progrès Médical 1903, No. 17) benutzte das Albargin seit 2 Jahren mit glücklichstem Erfolge bei *Gonorrhoe*; auffallend ist ihm das rasche Verschwinden der Gonokokken aus dem Sekrete, was er bisher noch mit keinem anderen Mittel erreichte. Das Albargin selbst erzeugt keine Komplikationen und übt keinerlei Reizwirkung auf die Schleimhaut aus. Die Anwendung des Albargins ist die Einfachheit selbst, und kann das Mittel ohne Gefahr jedem Kranken in die Hand gegeben werden.

Prof. Edvard Welander (Archiv für Dermatologie und Syphilis 1903, No. 67) hat *bei Augenblennorrhoen* mit der Alberginbehandlung, wenn sie frühzeitig und energisch angewendet wurde, äußerst günstige Resultate erzielt. Nachdem der Conjunctivalsack gründlichst mit lauwarmem Wasser ausgespült worden ist, wird er mittels eines weichen Pinsels 10 Minuten lang an allen irgend zugänglichen Stellen mit einer 1%igen Alberginlösung eingepinselt. Die Prozedur ist oft zu wiederholen, bei starker Schwellung der Lider und reichlicher Eiterung alle 2 oder 3 Stunden tagsüber, und einige Male während der Nacht. Nehmen Schwellung und Sekret ab, dann wird alle 3—4 Stunden gepinselt, nur 4—5mal täglich. Ist der Patient 5—6 Tage gonokokkenfrei, so hört Verf. mit der Alberginbehandlung auf und macht nur 3—4mal am Tage eine Spülung mit einer leicht adstringierenden Flüssigkeit oder mit einer leichten Quecksilbercyanidlösung. Eisumschläge wendet er niemals an; zwischen den Spülungen wird ein einfacher Schutzverband angelegt. Ferner bespricht er die *Conjunctivitis purulenta non gonorrhoica neonatorum*, die auch klinisch von der gonorrhoischen unterschieden werde. Gegen die letztere empfiehlt er 1%ige Alberginlösung, welche zuerst 2stündlich mittels Pinsels, auch nachts, später jedoch seltener appliziert wird. Wenn die Behandlung frühzeitig einsetzt, ist das Auge ausnahmslos zu retten.

Die unendliche Mühe, die angewandt werden muß, wird durch den segensreichen Erfolg, der erzielt wird, reichlich belohnt.

Dr. Chrzelitzer (Reichs-Medizinal-Anzeiger 1904, No. 3) fand im Laufe seiner Untersuchungen, daß die *akute Gonorrhoe* desto schneller beseitigt werden kann, je höher die Anfangsdosis des Albargins ist. Vorausgesetzt natürlich, daß kein Reiz oder keine allzu großen Schmerzen vorhanden sind, injiciert er eine Alberginlösung 1:100 (selbst bis zu 5:100) alle 2 Tage, jeweils etwas schwächer werdend. Die nach der Injektion eventuell auftretenden Schmerzen verschwinden nach 1—1½ Stunden. Der Patient selbst macht täglich 2mal eine Einspritzung mit Zinc. sulfur.-Lösung, bis der Prozeß nach ca. 2 Wochen zu Ende ist.

Ganz auffallend schnell war die *Abheilung der chronischen Gonorrhoe*, nach 20%iger Albarginglycerinlösung, die mittelst einem der Braun'schen Uterus-Spritze ähnlichen Instrument behandelt wurde.

Dr. Max Pickardt (Therapie der Gegenwart 1904, Heft 5) benützt *bei der lokalen Behandlung der unteren Darmabschnitte* als Spülflüssigkeit, wenn überhaupt ein Arzneimittel hierbei zur Anwendung gelangt, ½—1%ige Alharginlösungen.

Dr. H. Lohnstein (Monatsberichte für Urologie 1904, Heft 8) studierte *an der Kaninchen-Harnröhre* die *Wirkung* verschiedener *organischer Silberpräparate* im Verhältnis zu Argentum nitricum. Ihrer besonderen Wirkungsweise entsprechend, hätte man je nach den sich ergebenden Indikationen eine Auswahl zu treffen.

Albargin verursacht keine Epithelialwucherung; es schont sowohl das Gefüge des Epithels, als auch der Mukosa und Submukosa im Bereiche der gesamten Harnröhre. Es zeichnet sich ferner dadurch aus, daß es in der Anterior nicht zur Epithelverbreitung führt, höchstens in der Pars posterior. Die Tiefenwirkung erstreckt sich im wesentlichen auf die Pars anterior.

Prof. Dr. S. C. Martin (The Medical Era, St. Louis 1904, No. 12) hält Albargin für das beste der zurzeit existierenden Antigonorrhoika, *sowohl bei akuter als auch chronischer Gonorrhoe*, nachdem er bei einer großen Serie vergleichende Untersuchungen angestellt hat. Er empfiehlt folgenden Modus procedendi: Injektionen in die Blase und Harnröhre mit Albarginlösung 1:500, nachdem der Patient vorher uriniert hat. Nach der Ausspülung eine Instillation von 5% Albargin in die Urethra, oder noch stärkerer Lösungen direkt auf die erkrankte Stelle, mit Hilfe des Endoskopes. Diese Behandlung wird im Anfange wöchentlich dreimal vorgenommen, später in größeren Intervallen, bis Heilung erfolgt ist.

Privatdozent Dr. Freiherr von Notthafft (Deutsche Praxis 1904, No. 23) bringt eine Arbeit über die *Gonorrhoe* des Mannes und hebt die günstigen Wirkungen des Albargins rühmend hervor. „Albargin 0,1—0,4:200 ist vielleicht der beste Ersatz für Argentum nitricum."

Dr. Sigmund Schök (Gyógyászat 1904, No. 33) stellt 40 Fälle zusammen, bei denen bei *Gonorrhoe* 1—2%ige Albarginlösungen jeden 2. Tag mittels des Guyon'schen Kapillarkatheters eingespritzt wurden. Falls der Spiegelbefund der Schleimhaut

dies indizierte, so wurden 2–3%ige Albarginlösungen angewandt. Die Krankengeschichten beweisen, daß die Wirkung objektiv und mit streng wissenschaftlichen Kautelen geprüft wurde. Trotz ungünstiger Bedingungen war der Erfolg in sehr vielen Fällen doch ein die Erwartungen übertreffender. Albargin besitzt sämtliche Vorzüge der übrigen Silberpräparate, übertrifft dieselben aber in bezug auf Reizlosigkeit und Tiefenwirkung.

Dr. T. Tanaka (Japanisches medizinisches Zentralblatt 1904, pag. 397) prüfte an der Universitätsklinik zu Tokio (Abteilung für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Professor Dr. Dohi) das Albargin *bei den verschiedenen Formen der Gonorrhoe.* Er hält Albargin für das bestgeeignete Mittel *in jedem Stadium,* da es energisch gonokokkentötend wirkt und tief genug in das Gewebe eindringt.

Ist nur die Pars anterior infiziert, so wird dieser Teil mit 2%iger Borsäure behutsam ausgespült, und dann vorsichtig eine Einspritzung mit 0,125%iger Albarginlösung vorgenommen, die 10 Minuten einwirken muß. Sind beide Abschnitte der Harnröhre befallen, so behandelt T. erst die anterior, bis sich diese gebessert hat, und dann die posterior, wöchentlich dreimal. Morgens und abends hat sich der Patient mit einer 0,1%igen Albarginlösung selbst eine Injektion zu machen.

Im allgemeinen wurde bei akuter Gonorrhoe die 0,125–0,5–2,0%ige Albarginlösung angewendet. Die Konzentration für die Pars posterior wurde doppelt so hoch gewählt als für die anterior. Die Heilung bis zum völligen Schwinden des Katarrhs dauerte von 4 Tagen bis etwas über 3 Wochen.

Die 2%ige Albarginlösung wurde als ein besonders wirksames Mittel befunden zur Langschen *Behandlung stark eiternder Bubonen.*

Dr. Friedrich Biberstein (Fortschritte der Medizin 1904, No. 35) berichtet aus Max Josephs Poliklinik für Hautkrankheiten über Albargin wie folgt: „Albargin wird in einer Konzentration von 1:1000 bis 1:300 ohne nennenswerte Reizwirkung angewandt. Wir verabreichen es in jedem Falle akuter, nicht mit erheblichen, objektiv wahrnehmbaren Entzündungserscheinungen einhergehender *Gonorrhoe,* indem wir, mit einer Konzentration von 1:1000 beginnend, allmählich zu stärkerer Konzentration steigen und es auch nach dem Ver-

schwinden der Gonokokken noch mehrere Tage weiter verabreichen, um es dann neben adstringierenden Mitteln zu verwenden, bis der stets negative Befund des häufig untersuchten Sekretes die Adstringentien allein indiziert".

Dr. Schourp (Monatsschrift für Harnkrankheiten und sexuelle Hygiene 1905, Heft 1) nahm bei der *Abortivbehandlung* von 18 Fällen akuter *„Gonorrhoea anterior"* je einmal an 2 aufeinanderfolgenden Tagen eine Injektion von 3%iger Alborginlösung vor. In 16 Fällen gelang es ihm, hierdurch die Gonokokken dauernd zum Verschwinden zu bringen. Hier und da auftretende, erträgliche Schmerzen wurden durch Umschläge um die Pars pendula penis behoben.

In den folgenden Tagen hatten die Patienten zu Hause abwechselnd eine Injektion von Albargin 0,3 : 100 bis 200 und Injectio composita F. M. vorzunehmen. In keinem Falle kam es, trotz der nebenher ausgeübten beruflichen Tätigkeit, jemals zu Komplikationen.

Dr. Francesco Girardi (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1905, No. 2) zog das Albargin, nachdem es sich ihm als ein ideales Spezifikum gegen Gonorrhoe bewährt hatte, *bei Augenerkrankungen* in Anwendung, um die nach Argentum nitricum beobachteten Schädigungen des Bindehautgewebes und der Hornhaut zu vermeiden.

Bei *Augenlidentzündung* wurden zuerst die Haare nebst der Kruste entfernt, und alsdann Waschungen mit 1½%iger Albarginlösung vorgenommen. Schließlich wurde der Rand des Augenlides mit einer 1%igen Albargin-Vaselinsalbe bestrichen, was die Patienten abends wiederholen mußten. Gleichzeitig wurden auch warme Bäder mit sterilisiertem Wasser verordnet. Die Sekretionen wurden bald zum Schwinden gebracht, auch die Entzündung besserte sich bedeutend.

Zahlreiche an *Trachom* leidende Patienten wurden unter Albargin ebenfalls mit sicherem Erfolg behandelt; die *Konjunktivitis* heilte, ohne Narben zu hinterlassen, und die Kur konnte hiermit bedeutend abgekürzt werden. Im akuten Stadium kam die 2½%ige, später die 1½%ige Lösung zur Applikation. Zwei besonders prägnante Fälle boten 6 resp. 8 Jahre alte skrophulöse Kinder, bei denen Sublimatspülungen, Atropin und Quecksilbersalben nur vorübergehend eine Besserung zu erzielen vermocht hatten. Nach 1%iger Albarginlösung, nebst

Instillation einiger Tropfen Atropin, gelang die vollständige Heilung.

Auch *bei den verschiedenen Arten von Geschwüren der Kornea* leistete das Albargin (1%) gute Dienste, ohne daß sich die Geschwüre ausdehnten oder das Sehvermögen getrübt wurde.

Dr. Ferdinand Kornfeld (Therapie der Gegenwart 1905, No. 3) hat in langen Untersuchungs- und Beobachtungsreihen *jeden rezenten Fall von Gonorrhoe* gleich vom ersten Tage an mit 1–2%iger Albarginlösung behandelt, morgens und abends injiziert; außerdem wöchentlich 3–4 mal Druckspülungen mit der Spritze mit ¼–1%iger Albarginlösung. In allen Fällen wurde eine, jeder subtilsten Kontrolle standhaltende, definitiv andauernde Heilung erzielt.

Bei chronischer Urethritis posterior, Blasenhalskatarrh und katarrhalischer Prostatitis chronica wurde die Albarginbehandlung ohne Zuziehung anderer Mittel mittels Ultzmann Katheter (0,4–1,2 g Albargin : 50 Wasser) durchgeführt. Autor kommt zu dem Schlusse, daß dieses „wertvolle Präparat an desinfizierender Kraft und Dauerheilung, namentlich wegen seiner weitgehenden Reizlosigkeit und wegen der Eignung für *alle Phasen und Stadien des gonorrhoischen Prozesses*, den besten bisher bekannten Mitteln entschieden überlegen ist".

Cav. Dr. G. Fiore (Rassegna Sanitaria di Roma 1905, No. 3) nahm Albargin in großem Maßstabe in Anwendung, sowohl bei akuten Fällen von Gonorrhoe als auch solchen, die schon mit anderen Mitteln lange vergeblich behandelt worden waren. Im Anfangsstadium ließ er täglich zweimal 0,1–0,2%ige Lösungen nehmen, im weiteren Verlauf oder im chronischen Stadium solche von 0,3–0,5–0,6%. Die Gonokokken verschwanden in jedem Falle rasch aus dem Sekret und blieben dauernd aus demselben fort, wenn die Behandlung lange genug durchgeführt wurde. Verfasser glaubt deshalb das Albargin mit Recht als ein ausgezeichnetes Mittel *zur Heilung der akuten und chronischen Gonorrhoe* bezeichnen zu dürfen. Zufolge seiner absoluten Reizlosigkeit kann es selbst bei den rezentesten Fällen benutzt werden. Selbst hochprozentige Lösungen (10 : 100) sind leicht herzustellen und sind fast unbegrenzt haltbar. Albargin wirkt gleichzeitig auch adstringierend.

Dr. Zenzes (Zentralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexual-Organe 1905, No. 10) berichtet aus Dr. Wossidlos

Privatpraxis über *Abortivbehandlung der akuten Gonorrhoe* und deren besten Methoden. Maßgebend zur Einleitung dieser Kur ist nicht der rein epitheliale Charakter sondern der relativ reichliche Einschluß von Epithelien bei fehlenden oder spärlichen intrazellulären Gonokokken im Ausfluß. Am besten bewährten sich die großen Ausspülungen mit Alberginlösungen geringer Konzentration (1–1,5‰). Aus einer Zusammenstellung von 61 Fällen aus der Wossidloschen Praxis ergaben sich 50% Heilungen durch Abortivbehandlung.

Dr. Karl Flügel (Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 12) behandelte im städtischen Krankenhause zu Frankfurt a. M. (Professor Dr. K. Herxheimer) die neben *Vulvovaginitis infantum* vorkommende *Rektalgonorrhoe mit Suppositorien*, denen er 0,01 g Albargin zusetzte. Daneben wurde natürlich die gleichzeitig bestehende Erkrankung der Vulva und Urethra in der üblichen Weise behandelt.

Regimentsarzt Dr. Feistmantel (Wiener medizinische Wochenschrift 1905, No. 13–18) sprach sich gelegentlich eines Vortrages „Über den persönlichen *Schutz vor geschlechtlicher Infektion*" im Budapester Offizierskasino dahin aus, daß man nicht mit verschränkten Armen einer Bewegung zusehen dürfe, die in allen Kulturländern die intelligenteren Schichten der Bevölkerung ergriffen hat. Dieselbe unterstützen, heißt nicht nur dem Einzelindividuum helfen, sondern dem Allgemeinwohl und kommenden Generationen. Aus den interessanten und durch zahlreiche statistische Notizen, die wohl 14000 Behandelte betreffen, geht hervor, daß es gelingen muß, mit Hilfe von obligatorischen, *prophylaktischen Desinfektionsmethoden* die Zahl der *venerischen Erkrankungen* im Heer um mindestens ⅔ herabzudrücken, wobei zu berücksichtigen ist, daß zu dem übrigbleibenden Drittel bereits diejenigen hinzugezählt sind, die als Rekruten bereits infiziert eingerückt sind.

Autor führte seine Versuche in 4 Gruppen durch, jeweils mit einem anderen Desinfektionsmittel bezw. einer Modifikation in der Anwendung. Die Erfahrungen speziell mit Albargin waren so günstige, daß seine prophylaktische Verwertung Methode jetzt in großem Maßstabe weiter durchgeführt wird.

Im Laufe der Zeit wurde die unnötig starke Lösung von 10% Albargin durch die 5%ige ersetzt und kommt diese jetzt ausschließlich zur Anwendung, da die Versuchsresultate er-

geben haben, daß diese Konzentration für prophylaktische Zwecke sicher vollkommen genügt. Strenge Vorschriften müssen den Einzelnen zwingen, baldmöglichst nach dem Coitus das Behandlungszimmer aufzusuchen, wo er sich selbst oder durch die geschulten Hände eines anderen der Desinfektion zu unterwerfen hat.

In geeigneten Räumen müssen in einem Kasten zum sofortigen Gebrauch bereit stehen:

1. Eine Schale mit einer Anzahl von Sublimattupfern und eine zweite zur Aufnahme der gebrauchten Tupfer.
2. Eine 5%ige Alborginlösung in einem kleinen dunklen Fläschchen.
3. Einige Tropfröhrchen mit Gummikappe, aufbewahrt in 1%iger Sublimatlösung.

Die Einträufelung von 1–2 Tropfen der Albarginlösung in die Fossa navicularis soll eine ½ Minute einwirken, außerdem wird auf das Frenulum ein Tropfen aufgeträufelt.

Zur äußerlichen Desinfektion verwendet man entweder die fertigen Sublimattupfer oder eine 1 promillige Sublimatlösung, mit der man das Glied 2–3 Minuten wäscht und gründlich abreibt.

Oberveterinär Dr. Goldbeck (Deutsche tierärztliche Wochenschrift 1905, No. 16) verwendete *Albargin in der tierärztlichen Praxis*, nachdem sich bei Anwendung von Argentum nitricum und organischen Silbersalzen Reizerscheinungen gezeigt hatten. Albargin zeigt den gleichen therapeutischen Effekt, ohne jedoch irgendwie reizend zu wirken. Bei ansteckendem *Scheiden-Katarrh der Rinder* wurden 1–3%ige Lösungen in Form von Tampons verwendet. Bei *Morbus maculosus* wurden an demselben Tage wiederholt *intravenöse Albargininjektionen* 2:50 erfolgreich vorgenommen, ohne auch hier die geringsten Nebenerscheinungen hervorzurufen.

Dr. A. Blaschko (Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 2) führte auf der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte aus, daß die angegebenen Methoden der *Abortivbehandlung von Gonorrhoe* sich in mancher Hinsicht voneinander unterscheiden. Dem Vortragenden hat sich am besten bewährt eine vor dem Gebrauch angewärmte 2%ige Albarginlösung, die man 3 Minuten auf die Urethra einwirken läßt.

Erst am folgenden Tage findet eine neue Injektion statt unter Vermeidung jedes schematischen Vorgehens. Die Therapie des zweiten Tages hängt vom Erfolg der Therapie des ersten ab. Wenn am nächsten Tage der Harn ganz klar ist und nur noch Fädchen enthält, so müssen diese untersucht werden. Sind Gonokokken in ihnen, so muß die Behandlung wiederholt werden und zwar mit 1 %iger Alberginlösung. Wo ein reichliches Sekret ohne Gonokokken ist, sind die Spülungen auszusetzen oder nur ganz schwache Lösungen zu benutzen. Nach dieser Behandlungsweise hat Vortragender bei 300 Fällen in mindestens 50 % die Gonorrhoe in wenigen Tagen kupieren können. Die Injektionen sind mit der einfachen, kleinen Injektionsspritze gemacht worden; der Hauptvorzug der Methode liegt darin, daß sie jeder praktische Arzt ausführen kann.

Dr. Ernst R. W. Frank (Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 4) steht nach wie vor auf dem Standpunkt, daß interne Antigonorrhoika die lokale Antisepsis bei der Gonorrhoetherapie niemals überflüssig machen. Als brauchbare Mittel, die *die Gonokokken* innerhalb des Organismus *mit Sicherheit abzutöten* vermögen, kann man heutigen Tages nur die Silbereiweißpräparate bezeichnen, als deren wirksamstes Albargin anzusehen ist. Im Gebrauch stellt es sich billiger als die übrigen organischen Silberpräparate.

Dr. M. Vesescu (Romania Medicala 1906, No. 6/7). Das Albargin in der Behandlung der *Blennorrhoe*. Der Verfasser hat 12 Fälle von akuter *Urethritis* mit Albargin behandelt. Die Gonokokken verschwanden nach wenigen Tagen und der Ausfluß versiegte nach etwa 1 Woche. Die Konzentration der angewendeten Lösungen war 0,15—0,35 %, und wurden hiermit 3 Einspritzungen täglich gemacht und jede einige Minuten lang in der Harnröhre zurückgehalten.

Dr. Biró Ede (Gyógyászat 1906, No. 28) ließ früher als Schutz gegen Infektion die 1 %ige Argent. nitric. Lösung anwenden, von der er jedoch gänzlich abgekommen ist. Mit 4 %iger Alberginlösung ist er sehr zufrieden und kann dieselbe *als Prophylaktikum* bestens empfehlen.

Dr. Leucio Longhi (Bollettino dell' Annata 1906) wendete bei *Gonorrhoe* als Injektionsflüssigkeit hauptsächlich Albargin an und zwar nach dem von Professor Maiocchi an der Uni-

versität Bologna gegebenen Modus. Im akuten Stadium der Pars anterior appliziert er morgens und abends während je 10 Minuten Albargin 0,1 bis 0,2 : 100,0. Nach dem Schwinden der akuten Erscheinungen, d. h. dem starken Brennen beim Urinieren, steigert er die Konzentration auf 0,3 bis 0,5 % in maximo und läßt diese täglich bis zu 3 mal anwenden. Die gleiche Lösung wendet er zur Instillation bei akuter *Urethritis posterior* an, die er je nach der Individualität alle 1 oder 2 Tage wiederholt. Zur definitiven Ausheilung der Erkrankung, auch bei *chronischer Urethritis* muß die Behandlung genügend lange durchgeführt werden, bis alle Erscheinungen geschwunden sind.

Prof. Dr. Kromayer (Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 1) berichtet aus dem Ostkrankenhause für Haut- und Geschlechtskrankheiten, Berlin, über eine bequeme und wirksame Methode, die dem praktischen Arzt eine erfolgreiche Behandlung der *Gonorrhoea posterior* und der *Cystitis* ermöglicht. Er spritzt nach Entleerung der Blase mittels Seidenkatheters bis zu 20 ccm einer 3 %igen Albarginlösung in dieselbe, zieht darauf den Katheter soweit heraus bis das Herausfließen der Lösung aufhört, das Auge des Katheters sich also im Blasenhals befindet. Nun injiziert er wieder bis zu 20 ccm in den Blasenhals. Verfasser empfiehlt das Verfahren als ein außerordentlich schonendes und dabei sicher wirkendes. Als Allgemeintherapie empfiehlt er für Krankenhausbehandlung Bettruhe, Vermeidung aller körperlichen Anstrengungen und eine Trinkkur, und zwar läßt er bis zu 5 und 10 Liter eines dünnen Bärentraubenblättertee-Aufgusses pro Tag trinken.

Dr. J. A. Miropolski (Journal russe des maladies cutanées et vénériennes 1907, No. 14) erzielte bei *Gonorrhoe* mit Alberginspülungen, 1 g auf 1 Liter, in 8 von 24 Fällen nach 5—7 Tagen abortiv ein sehr gutes Resultat, das einer 6- resp. 8 wöchigen strengen Nachkontrolle standhielt. Die übrigen 16 Fälle mußten mit Albargininjektionen weiter behandelt werden.

Dr. N. Tschumakow (Neues in der Medizin 1907, No. 21) bringt eine Arbeit über die Behandlung von *Cystitis*. Nach seinen Erfahrungen liegt der therapeutische Wert der von ihm empfohlenen Methode (nach Professor Kromayer) außer

in der Wahl des Arzneimittels, ganz besonders in dessen genügend starken Konzentrationen und in reichlich großen Flüssigkeitsmengen.

Bei sehr schweren Fällen wird bei Bettruhe der Patienten während 3—5 Tagen zur Linderung der Schmerzen (starke Blasenreizung, quälender Stuhldrang) eine Vorbehandlung mit heißen Decocten (Fol. Uv. Ursi, Sem. Lini), Sitzbädern und heißen Kompressen eingeleitet. Andernfalls geht Autor sogleich zur Lokalbehandlung über, für die er Albarginlösungen 2—3%ig empfiehlt. Diese koagulieren nicht beim Erwärmen und machen auch eine vorherige Ausspülung der Blase überflüssig, da sie keine Niederschläge verursachen. Nachdem der Patient Harn entleert hat, wird ein steriler, weicher Nélaton-Katheter eingeführt, der mit einem die 35° warme Albarginlösung enthaltenden Ballon verbunden ist. 20—30 ccm werden alsdann langsam in die Blase injiziert, und mit einem in dem Ballon verbleibenden Rest wird die Urethra beim Hinausführen des Katheters ausgespült. Die Flüssigkeit ist zweckmäßig 3 Minuten zurückzuhalten. Der Harn wird bereits nach der ersten Injektion klar; diese wird jeweils nach 2—3 Tagen wiederholt, bis Heilung erfolgt ist, was meist 10—14 Tage dauert. In gleicher Weise wird bei *Urethritis posterior* verfahren, wobei frische Fälle ausgezeichnet schnell heilen, und Rezidive nicht auftreten.

Bei *Colicystitis*, als deren Erreger der Bacillus coli angesehen wird, muß neben den Blaseninjektionen eine Behandlung der häufig als Begleiterscheinung auftretenden Darmstörungen durch Abführmittel und interne Desinfizientien erfolgen.

Autor verwendet sowohl im Lazarett als auch in der Privatpraxis ausschließlich Albargin als Injektionsmittel.

Dr. Max Joseph (Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 25) betont ausdrücklich, *daß die Behandlung der Gonorrhoe sofort begonnen werden muß*, sobald der mikroskopische Befund Gonokokken festgestellt hat. Man soll also nicht warten bis die ersten akuten, entzündlichen Erscheinungen vorübergegangen sind, da man dem Patienten nur nützen kann, wenn man mit den uns zur Verfügung stehenden, guten bakteriziden Mitteln erreicht, daß die Gonokokken nicht in die Pars posterior übergehen. Von Wichtigkeit ist aber neben der Wahl des geeigneten Medikaments auch die Anwendungsweise, die der Autor in seinem Vortrage eingehend erörtert.

Wir lassen hier einen kurzen Auszug aus demselben folgen, soweit er die *Therapie der akuten Gonorrhoe* betrifft: Zum Einspritzen dient eine Tripperspritze, mit konischem Hartgummiansatz, von 10 bis 15 ccm Inhalt; zuerst läßt man urinieren, dann eine Spritze warmen Wassers und zuletzt Albargin in 0,1—0,2 bis höchstens 0,3%iger Lösung (6—8 mal täglich) in die Urethra einspritzen. Die Albarginlösung soll solange als möglich (bis 30 Minuten) in der Urethra zurückhalten werden. Die internen Mittel können zwar eventuelle Schmerzen beseitigen und den Urin klären, aber desinfizierend wirken sie nicht. Die externe Therapie darf nicht früher aufhören, als bis die Gonokokken aus dem Urin verschwunden sind. Findet man nach mehrfacher Untersuchung den Ausfluß aseptisch, und beginnen, statt der früher fast allein im Sekret vorhandenen polynukleären Leukozyten, die Epithelzellen aufzutreten, so läßt man zwar noch täglich zweimal Albargin einspritzen, aber außerdem 3 bis 4 mal täglich eine Einspritzung mit Kal. hypermangan., 0,01 bis 0,02 bis 0,1 auf 200, vornehmen. Schließlich tritt der epitheliale Charakter des Ausflusses immer mehr in den Vordergrund, und nun läßt man 1 bis 2 Flaschen Bismut. subnitr., 3 bis 5 auf 200, einspritzen. Während der ganzen Kur selbstverständlich: Abstinenz von Alkohol, Ruhe, Diät.

Regimentsarzt Dr. Feistmantel (Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 10) erwähnt, daß die ihm in Persien zur Behandlung gekommenen Fälle von Geschlechtskrankheiten meist sehr stark *vernachlässigte Formen* zeigten, zumal unter den dortigen Verhältnissen von Prophylaxe keine Rede sei. Therapeutisch verwendet er bei *Gonorrhoe* und bei *Blasen-Katarrhen* Albargin mit allerbestem Erfolge, und er steigt von 0,5 bis zu 1,5%igen Lösungen. Bei Blasenkatarrhen ist damit nach der zweiten bis dritten Injektion (0,5 bis 1%ige Lösung), welche jeden zweiten Tag fortgesetzt wird, schon ein vollkommen klarer Harn zu erzielen, ohne daß Reizungen provoziert werden.

Dr. W. Boeltink (Société d'urologie belge 1908) hielt einen Vortrag, in dem er an Hand von Krankenberichten die guten Erfahrungen Stordeurs mit Albargin zu bestätigen Gelegenheit nimmt. Von seinen Vorzügen hebt er hervor „das schnelle" *Verschwinden der Gonokokken* und des Sekretes, die Schmerzlosigkeit der Einspritzung und die schnelle, definitive Heilung.

Dr. Cronquist (Therapeutische Monatshefte 1909, No. 4) weist auf die Schwierigkeiten hin, die bei der *Bekämpfung der Blennorrhoe* bestehen. Zwar kennen wir seit mehr als einem Vierteljahrhundert den Krankheitserreger, und seit langer Zeit sind uns Mittel bekannt, die ihn zu töten vermögen; trotzdem scheitern an einem einzigen Punkt oft alle unsere Bestrebungen, da wir in so manchen Fällen außerstande sind, mit dem wirksamen Mittel bis an die Stelle vorzudringen, wo sich die Gonokokken befinden. Argentum nitricum, das kräftigste Mittel zum Töten der Gonokokken, bildet an der Schleimhautoberfläche ein Gerinnungshäutchen, das weiteren Mengen der Lösung den Weg zu den tieferen Schichten absperrt.

In den Silbereiweißverbindungen sind uns nun freilich Mittel gegeben, die kein derartiges, lästiges Koagulat erzeugen und die uns eben aus diesem Grunde sehr gute Dienste leisten. Besonders ist das Albargin durch eine ziemlich hohe Dialysierfähigkeit ausgezeichnet.

Aus den mitgeteilten Versuchen des Verfassers und aus der Praxis scheint hervorzugehen, daß man die *Wirkung des Albargins dadurch recht erheblich verstärken kann*, daß man *dessen Lösungen mit ca. 1/4 Proz. eines salpetersauren Salzes, vor allem Natrium nitricum, versetzt.* Verfasser hat die Ergebnisse wiederholt nachgeprüft; seine bisherigen Erfahrungen lassen es berechtigt erscheinen, in der genannten Richtung große Hoffnungen zu hegen.

K. K. Reg.-Arzt Dr. J. Odstrčil (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1909, No. 12) teilt mit, daß in der österr.-ungar. Armee jährlich 17000 bis 20000 Mann an verschiedenen Geschlechtskrankheiten litten. Am traurigsten sind diese Verhältnisse in Temesvar, wo 90—100 ‰ der Soldaten erkrankten, in Bosnien und in den Alpenländern nur 40 ‰.

Seit dem Jahre 1904 wurde *in größeren Garnisonen eine Prophylaxe* in der Weise durchgeführt, daß in den Kasernen ein Lokal bestimmt ist, in dem sich der Soldat nach dem Koitus gleich bei seiner Rückkehr nach Hause eine 3%ige Alberginlösung in die Harnröhre einträufeln und das Glied mit einer 1‰igen Sublimatlösung abwaschen kann. Während der Inkubationsdauer bleibt er unter ärztlicher Aufsicht. Da auf diese Weise die Infektion auf 62 ‰ herabgedrückt wurde, wurde die Prophylaxe vor einem Jahre bei allen Regimentern

eingeführt. Einer wirksamen, allgemeinen Prophylaxe steht einerseits die Indolenz vieler Soldaten, andererseits der Umstand im Wege, daß die Verhältnisse des Kasernenlebens eine extragenitale Infektion mit Syphilis ermöglichen.

Literaturauszug über Albargin.

Bornemann, Über Gonorrhoebehandlung mit Gelatose-Silber, Albargin. Therapie der Gegenwart, März 1901.

Hackett, Treatment of acute anterior urethritis. The Medical and Surgical Monitor, September 1901, No. 9.

Auerbach, Gonorrhea and chancroids; their treatment. Therapeutic Monthly, September 1901, No. 5.

Chrzelitzer, Albargin, ein neues Antigonorrhoicum. Dermatologisches Centralblatt, Oktober 1901, No. 1.

Pfuhl, Über Lysoform und Albargin. Hygienische Rundschau, Februar 1902, No. 3.

Tóth, Die Behandlung der Gonorrhoe mit Albargin. Orvosi Hetilap, März 1902, No. 10.

Malejew, Heilung der Gonorrhoe mit Albargin. Militärmedizinisches Journal St. Petersburg, 80. Jahrgang, März 1902, S. 858.

Hackett, Some clinical notes on gonorrhoea. Milwaukee Medical Journal, April 1902.

Salter, The treatment of gonorrhoea. Therapeutic Progress, April 1902.

v. Zeissl, Behandlung des männlichen Harnröhrentrippers und seiner Komplikationen. Wiener Klinik 1902, Heft 1, pag. 11.

Blaschko, Zur Abortivbehandlung der Gonorrhoe. Berliner klinische Wochenschrift, Mai 1902, No. 19.

Blaschko und Frank, Über Abortivbehandlung der Gonorrhoe. Allgemeine medizinische Central-Zeitung, Mai 1902, No. 19.

Orlipski, Über gonorrhoische Neurosen. Allgemeine medizinische Central-Zeitung, Mai 1902, No. 43.

Shanahan, The modern treatment of gonorrhoea. American Journal of Dermatology and Genito-Urinary Diseases, Mai 1902, No. 3.

Klotz, Die Behandlung der akuten und subakuten Gonorrhoea anterior mit rückläufigen Einspritzungen stärkerer Silberlösungen. Archiv für Dermatologie und Syphilis, Juni 1902, LX. Band, 3. Heft.

Auerbach, Gonorrhoea and chancroid, prevention and cure. The American Therapist, November 1902, No. 5.

Meyer, Die Behandlung der Gonorrhoe mit Albargin. Gazzetta Internazionale di Medicina Pratica 1902, No. 24.

Klotz, Albargin or gelatose silver in the treatment of gonorrhoea. Medical News, November 1902, No. 22.

Vignolo-Lutati, Il Valore antiblenorragico dell' Albargina. Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1903, Band 1.

Pick, Zur Therapie der Gonorrhoe. Therapie der Gegenwart, Februar 1903.

Clemm, Über eine neue Anwendungsform des Gelatose-Silbernitrats (Albargin-Hoechst). Zur Behandlung der Dickdarmerkrankungen. Archiv für Verdauungskrankheiten, März 1903, Band IX, Heft 1.

ALBARGINUM
(Literaturauszug).

Seifert, Albargin. Deutsche Praxis, Zeitschrift für praktische Ärzte, April 1903, No. 7.

Emődi, Neuere Arzneimittel in der Urologie. Budapesti Orvosi Ujság (Beilage Urologia) Juni 1903.

Blokusewski, Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten. Dermatologisches Centralblatt 1903, No. 1 und 6; Die Entwicklung der persönlichen Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten. Monatsberichte für Urologie 1904, Heft 11.

Fuchs, Zur Abortivbehandlung der Gonorrhoe. Therapeutische Monatshefte 1903, Heft 10.

Stordeur, Traitement abortif de la blennorrhagie par l'Albargine. Le Progrès Médical Belge 1903, No. 17.

Vignolo-Lutati, L'Albargina nel trattamento delle vulvovaginiti blenorrhagiche delle bambine. Riforma Medica 1903, No. 44.

Welander, Über die Behandlung der Augenblennorrhoe mit Albargin. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1903, Heft 3.

Chrzelitzer, Albargin-Glyzerinlösung, 20%ig, zur Behandlung der Gonorrhoe. Reichs-Medizinal-Anzeiger 1904, No. 3.

Pickardt, Zur lokalen Behandlung von Erkrankungen der unteren Darmabschnitte. Therapie der Gegenwart 1904, Heft V.

Martin, Uncured gonorrhoea with a brief outline of its treatment. The Medical Era 1904, No. 12.

Thalmann, Das Ulcus gonorrhoicum serpiginosum. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1904, No. 71.

Möller, Gonorrhoe-Beobachtungen bei Männern. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1904, Heft 2-3.

Sebők, Albargin in der Tripperbehandlung. Gyógyászat 1904, No. 33.

Lohnstein, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung einiger Silberpräparate auf die Harnröhre des Kaninchens. Monatsberichte für Urologie 1904, Heft 8.

Biberstein, Neuere Gonorrhoetherapie. Fortschritte d. Medizin 1904, No. 35.

v. Notthafft, Die Gonorrhoe des Mannes in der Praxis des Nichtspezialisten. Deutsche Praxis 1904, No. 24.

Tanaka, Über die Wirkung des Albargins gegen die Gonorrhoe-Bakterien. Japanisches medizinisches Zentralblatt 1904, S. 397.

Palimpsestow, Über die therapeutische Wirkung des Albargins bei einigen Erkrankungen der Konjunktiva. Wratschebnaja Gazetta 1904, No. 30 (Ref. Wiener medizinische Presse 1905, No. 17).

Schourp, Zur Abortivbehandlung der Gonorrhoe mittelst Albargin. Monatsschrift für Harnkrankheiten und sexuelle Hygiene 1905, Heft 1.

Fiore, Valore terapeutico dell' Albargina nei processi blenorragici. Rassegna Sanitaria di Roma 1905, No. 3.

Girardi, L'Albargina. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1905, No. 22.

Kornfeld, Beiträge zur Behandlung der gonorrhoischen Erkrankungen. Therapie der Gegenwart 1905, No. 3.

Flügel, Über Rektalgonorrhoe bei Vulvovaginitis infantum. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 12.

Feistmantel, Der persönliche Schutz vor geschlechtlicher Infektion. Wiener medizinische Wochenschrift 1905, No. 13—18.

Goldbeck, Einige neue Medikamente für die Praxis: Albargin. Deutsche Gesundheitliche Wochenschrift 1905, No. 16.

Oberländer, Die Therapie der Prostatahypertrophie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 29.

Joseph und Polano, Cytodiagnostische Untersuchungen gonorrhoischer Sekrete. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1905, Heft 1.

Sellei, Behandlung des Harnröhrentrippers mit prolongierten Einspritzungen (Harnröhrenfüllungen). Monatsberichte für Urologie 1905, Heft 7.

Zenzes, Indikationen der Abortivbehandlung der akuten Gonorrhoe und deren beste Methoden. Centralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane 1905, Heft 10.

Frank, Über Arhovin und über die Notwendigkeit der internen Behandlung infektiöser Urethritiden. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 31 und Dermatologisches Centralblatt No. 4, X. Jahrgang.

Vonescu, Albarginu in tratamentul blenoragici. Romania medicala Bukarest 1906, No. 6—7.

Cronquist, Beitrag zur persönlichen Prophylaxe gegen die Gonorrhoe. Medizinische Klinik 1906, No. 10.

Bird, Über Schutz gegen venerische Erkrankung. Gyógyászat (Beiblatt Honvedorvos) 1906, No. 28.

Blaschko, Zur Abortivbehandlung der Gonorrhoe. Vortrag auf der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Stuttgart, 1906, 16.—22. Sept. (Ref. Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 2.)

Feleki, Der heutige Stand der Therapie der gonorrhoischen Harnröhrenerkrankung. Budapesti Orvosi Ujság 1906, 4. 1.

Marshall und Neave, The bactericidal action of compounds of silver. British Medical-Journal 1906, August 18th.

Kromayer, Die Behandlung der gonorrhoischen Posteriorcystitis seitens des praktischen Arztes. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 1.

Spitzer, Zur Verhütung der Gonorrhoe. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1907, No. 2.

Longhi, Dispensario celtico del Dott. Leucio Longhi Brindisi. Bollettino dell' annata 1906.

Joseph, Die allgemeine Therapie der Geschlechtskrankheiten. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 25.

Neisser, Über Erfahrungen mit der antiseptischen Gonorrhoetherapie in der Praxis. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1907, Bd. 84.

Miropolski, Zur Frage der abortiven Behandlung der akuten Gonorrhoe. Journal russe des maladies cutanées et vénériennes, Juli 1907, Bd. XIV.

Waelsch, Die akute und chronische Gonorrhoe, ihre Komplikationen und ihre Behandlung. Folia Urologica 1907, No. 3, Bd. 1.

Tschumakow, Über die Anwendung starker Lösungen von Silberpräparaten bei Cystitis. Journal: Neues in der Medizin 1907, No. 21.

Feistmantel, Die sanitären Verhältnisse in Persien. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 10.

Joannidès, Le traitement de la gonorrhée. Bulletin de la Société Khédiviale de Médecine 1908.

Stein, Gonorrhoetherapie und Gonokokkennachweis. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 3.

Boeltink, Albargin. Société d'Urologie Belge 1908.

Odstrčil, Die Prophylaxe der Geschlechtskrankheiten beim k. und k. Heer. Bulletin der IV. Versammlung der böhmischen Naturforscher und Ärzte. (Ref. Allgem. Wiener medizinische Zeitung 1909, No. 12).

Cronquist, Versuche zur Erzielung einer kräftigeren Tiefenwirkung der Alberginlösungen. Therapeutische Monatshefte 1909, Heft IV.

Alumnolum

(Alumnol)

(β-Naphtoldisulfosaures Aluminium).

$[C_{10}H_5OH(SO_3)_2]_3Al_2$

Heinz und Liebrecht gingen bei der Darstellung des Alumnols von dem Gedanken aus, die den Aluminiumsalzen eigene vorteilhafte Einwirkung auf Entzündungsprozesse durch Einführung einer aromatischen, reduzierend und antiseptisch wirkenden Säure noch zu verstärken, um auf diesem Wege zu einem Körper zu gelangen, der gleichzeitig adstringierende und antiseptische Eigenschaften und außerdem die Fähigkeit besitzt, in die Tiefe der Gewebe einzudringen.

Die klinischen Erfahrungen haben bewiesen, daß in dem Alumnol ein Körper mit den gewünschten, therapeutisch wichtigen Eigenschaften vorliegt.

Darstellung. Alumnol wird hergestellt durch Umsetzung des Bariumsalzes der β-Naphtoldisulfosäure mit Aluminiumsulfat.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Feines, fast weißes Pulver, welches in ca. 1½ Teilen kaltem Wasser mit schwach saurer Reaktion löslich ist, desgl. in Glyzerin, dagegen nur wenig in Weingeist, gar nicht in Äther.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung (1:30) wird auf Zusatz von Eisenchloridlösung blau gefärbt und liefert mit Ammoniakflüssigkeit einen weissen, gallertartigen Niederschlag. Die über demselben stehende Flüssigkeit zeigt bläuliche Fluoreszenz.

Prüfung. Die wässerige Lösung (1:10) sei klar und verändere Kongopapier nicht. Sie darf weder durch Schwefelwasserstoffwasser, noch durch Ammoniumoxalatlösung verändert werden.

Nach dem Ansäuern mit Salzsäure darf eine Alumnollösung (1:10) durch Ferrocyankaliumlösung keine Blaufärbung und ein anderer Teil derselben, nach dem Ansäuern mit Salpetersäure, auf Zusatz von Baryumnitratlösung keine Trübung geben.

1 g Alumnol, gelöst in 10 ccm verdünnter, arsenfreier Schwefelsäure (1:5) und im Marshschen Apparat auf Arsen geprüft, gebe bei ½ stündiger Versuchsdauer keinen Arsenspiegel. (Die Alumnollösung werde nach und nach in etwa 4 Portionen in den Apparat gebracht.)

Beim Trocknen bei 150° verliere Alumnol etwa 9% Wasser.

Das getrocknete Präparat hinterlasse verascht genau die berechnete Menge Aluminiumoxyd (12.70%), auf Aluminium berechnet 5.62%.

Pharmakologisches. Während die gebräuchlichen Aluminiumsalze mit Eiweiß unlösliche Niederschläge bilden und deshalb nicht tief in die Gewebe eindringen, fällt Alumnol zwar auch Eiweiß, dieser Niederschlag löst sich aber im Überschuß von Eiweiß wieder auf, so z. B. in eitrigen Sekreten. Alumnol kann deshalb ungehindert in die Tiefe gelangen. — Das Alumnol ist schon in sehr verdünnter Lösung (0,01%) ein wirksames Adstringens, während andrerseits eine Reizwirkung erst bei ziemlich starker Konzentration zustande kommt; die 10%ige Lösung wirkt ätzend. — Die keimtötende Kraft des Alumnols ist wie die aller Aluminiumverbindungen nicht besonders groß, dagegen ist die wachstumhemmende Wirkung den meisten pathogenen Bakterien gegenüber sehr erheblich. Die Gonokokken machen insofern eine Ausnahme, als diese schon von der 1—2%igen Lösung, die auf die Schleimhäute absolut keine Reizwirkung ausübt, sehr rasch getötet werden. — Für den menschlichen Organismus ist Alumnol vollkommen ungiftig.

Indikationen. Das Anwendungsgebiet des Alumnols ist ein sehr ausgedehntes.

In der Chirurgie wird das Alumnol als mildes Antiseptikum und Spülmittel und ferner als Ätzmittel bei torpiden Geschwüren und Fistelgängen angewandt.

In der Gynaekologie hat sich das Alumnol namentlich bei Endometritis gonorrhoica und in Form von Alumnolgaze zum Offenhalten und Tamponieren der Uterushöhle bewährt.

In der Oto-, Rhino- und Laryngologie hat die Alumnolbehandlung bei Otitis purulenta sowie bei Katarrhen der Nasen-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut recht befriedigende Resultate ergeben. Alumnol hat sich auch besonders als wirksames und ungiftiges Gurgelmittel für Kinder erwiesen.

In der Dermatologie gelangte das Alumnol mit Erfolg zur Verwendung bei Erosionen und Geschwüren, Ulcus molle, Abszessen, Balanitis und Urethritis, Ekzemen, Gesichtsakne, Drüsenschwellungen, Sykosis, Favus, Psoriasis des Kopfes und Gesichtes, Erythema exsudativum, Prurigo, Lupus etc. Ganz besonders hat sich das Alumnol in der Urologie zur Behandlung der Gonorrhoe der Männer und speziell der Frauen bewährt.

Dosierung. In der Chirurgie benützt man 0,5 bis 3%ige Lösungen als Antiseptikum, 10—20%ige Lösungen als Ätz-

mittel; in der Gynoekologie werden 2—5%ige Lösungen, ferner 5—20%ige Alumnolstäbchen und 5—20%ige Alumnolgaze angewendet.

In der Oto-, Rhino- und Laryngologie wird das Alumnol entweder als Pulver oder in ¼—1%igen wässerigen Lösungen zu Spülungen, Gurgelungen, Nasendouchen angewandt.

Bei Hautaffektionen findet es je nach dem größeren oder geringeren Entzündungszustand der Haut entweder als Pulver rein, oder zu 10% mit Talkum und Amylum āā gemischt Verwendung. Bewährt haben sich auch 1—5%ige wässerige oder 2,5—10%ige alkoholische Lösungen und 2,5—20%ige Alumnol-Lanolinsalben. Ferner wird es in Form von Firnissen oder Guttaperchapflastermullen angewandt. Zur Behandlung der Gonorrhoe der vorderen männlichen Harnröhre benützt man 1—2%ige Lösungen, von denen in den ersten 3 Tagen 6 mal täglich, später nur 3 mal täglich je 6 ccm injiziert werden. — In den hinteren Harnröhrenabschnitt macht man 1—5%ige Injektionen mit dem Ultzmannschen Instillator oder 2,5—10%ige Alumnol-Lanolin-Injektionen mit einer Salbenspritze.

Die weibliche Gonorrhoe behandelt man entweder gleichfalls mit solchen Alumnol-Lanolin-Injektionen, oder man legt 5%ige Alumnolstäbchen in die Urethra ein.

Rezepte.

Indikationen	Verordnung	Indikationen	Verordnung
Rp. ① Alumnol 1,0 (—5,0) Aqu. dest. ad 100,0 MDS. Zu Spülungen etc. (Asch, Chotzen, Wolffberg, Fröhlich, Gottschalk).	Blennorrhoea neonatorum, Ekzeme, Gesichtsakne, Furunkulose, Harnröhrenentzündung, Gonorrhoe, Chirurg. u. gynäkol. Praxis	Rp. ④ Alumnol 10,0 (—20,0) Talc. venet. Amyl. āā 45,0 (40,0) M. f. pulv. DS. Streupulver (Chotzen).	Balanitis, Erosionen, Intertrigo, Nässendes Ekzem, Verbrennungen, Wundsein.
Rp. ② Alumnol 2,5 (—10,0) Spirit. rectif. ad 100,0 MDS. Alumnolspiritus (Chotzen).	Favus, Psoriasis, Urticaria, Sykosis, Zur Nachbehandlung der Ekzeme.	Rp. ⑤ Alumnol 0,25 Amyl. 2,0 Sacchar. 3,0 Tragt. Glycer. 0,5 Mucil. gummi gtt. III Aqu. dest. gtt. VIII. M. f. bacill. Nr. X. S. Zum Einlegen in die Harnröhre (Chotzen).	Urethrale und cervikale Gonorrhoe der Frauen.
Rp. ③ Alumnol 0,25 (—2,0) Aqu. dest. ad 100,0 MDS. Gurgelwasser etc. ([illegible]).	Katarrhe der Luftwege.	Rp. ⑥ Alumnol 10,0 Lanolini 50,0 Paraffin. liqu. 35,0 Ceresin 5,0 M. f. unguent. S. Alumnol-Lanolinsalbe (Chotzen).	Ekzema, Favus, Gonorrhoe der Frau, Psoriasis, Seborrhoea capitis.

Indikationen	Verordnung	Indikationen	Verordnung
Rp. (7) Alumnol . . . . 0,5 (—1,0) Aqu. dest. . . . 2,5 (—2,0) Glycer. . . . . . 3,0 Ung. Lanolini . 15,0 M. f. unguent. DS. Zur Einspritzung (Chotzen).	Urethritis infectiosa der vorderen Harnröhre beim Manne.	Rp. (10) Tuber Salep . . . . 10,0 Glycer. . . . . . . 20,0 Aqu. dest. . . . . 200,0 Coque ad consist. unguent. adde Alumnol . . . . 20,0 MDS. Alumnolfirnis (Chotzen).	Ekzeme, infilt. Hautentzündungen.
Rp. (8) Alumnol . . . . . . 10,0 Ung. Hydrargyri ciner. 90,0 M. f. unguent. DS. Zur Einreibung.	Luetisches Exanthem.	Rp. (11) Alumnol . . . . . . 7,5 Lanolin . . . . . . 100,0 Aqu. dest. . . . . 25,0 Glycerin . . . . . 25,0 M. f. ungt. DS. 5%ige Alumnolsalbe (Asch).	Endometritis gonorrhoica, speziell bei Schwangeren.
Rp. (9) Alumnol . . . . . . 10,0 Ol. Ricini . . . . 20,0 Collodii . . . . . 100,0 MDS. Alumnol-Kollodiumfirnis (Chotzen).	Ekzeme, infilt. Hautentzündungen.	Rp. (12) Alumnol . . . . . . 2,0 Glycerin . . . . ad 100,0 MDS. Zum Tränken von Wattetampons (Asch).	Metritis, Kolpitis.

Klinisches.

Dr. Heinz und Dr. Liebrecht (Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 46) stellen die Beobachtungen zusammen, die in einer länger als ein Jahr durchgeführten Verwendung des Alumnols in der *chirurgischen, gynäkologischen, dermatologischen und otiatrischen* Praxis gemacht worden sind.

In der chirurgischen Praxis bewährte sich die stark adstringierende Wirkung des Alumnols bei eiternden Flächen und Höhlenwunden. Die Eiterung wird durch Spülungen mit 0,5—2%igen Lösungen rasch beseitigt. Bei *kleineren Abszessen* und *Fistelgängen* hatten Ätzungen mit 10—20%iger Lösung guten Erfolg. Bei *schlaffen Granulationen*, besonders *bei torpiden Unterschenkelgeschwüren* sind mäßig reizende Alumnollösungen und Salben von guter Wirkung.

In der Gynäkologie leisten ebenfalls Spülungen mit 0,5 bis 1%igen Alumnollösungen bei Höhlenwunden und nach Laparotomien gute Dienste. Das Hauptanwendungsgebiet war aber hier *die Endometritis gonorrhoica.* Hier zeigte sich das Alumnol, das als Stäbchen in Konzentrationen von 2—5%, manchmal auch 10—20%, in die Uterushöhle gebracht wurde, allen anderen Mitteln überlegen. — Auch bei *Vaginalfluor* wurde

durch Spülung mit Alumnol ($^1/_2$–1 %) ein rascher Erfolg erzielt.

Dermatologisch ist das Alumnol in sehr weitem Umfange sowohl gegen *frische* als auch gegen *chronische Entzündung, Infiltrationen* der Haut etc. verwendet worden und hat meist, wenn in richtiger Weise verordnet, zu dem gewünschten Erfolge geführt. Als nahezu spezifisch wirksam hat es sich bei der *Gonorrhoe der Männer* gezeigt.

In der Ohrenheilkunde ist es sowohl in Lösungen als in Pulverform angewendet worden, wobei es von besonderem Vorteile war, daß das Alumnol im Eiter sich löst; hierdurch lassen sich Sekretverhaltungen mit Sicherheit vermeiden.

Dr. Wolffberg (Therapeutische Monatshefte, Dezember 1892) hat das Alumnol bei der *Blennorrhoe der Neugeborenen* verwendet: „Es verwandelt den im Auge befindlichen Eiter momentan in ein weißliches Gerinnsel und dringt dabei wie mit einem Schlage in sämtliche Falten und Taschen der geschwollenen Bindehaut, aus welchen sich der umgewandelte Eiter dann bequem herauswischen läßt. Ich benutze deshalb die 4%ige Alumnollösung jedesmal zur gründlichen Reinigung der Bindehaut, bevor ich Argentum nitricum einträufle."

Dr. Martin Chotzen (Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 48) berichtet über die Resultate der Behandlung der verschiedensten *Hautaffektionen und Erkrankungen der männlichen und weiblichen Sexualorgane* mit Alumnol: „Im Laufe eines Jahres hatte ich Gelegenheit, das Alumnol in mehr als 300 Fällen zur Anwendung zu bringen. Es wurden benutzt

1. Alumnolum purum bei exulzerierten Erosionen der Glans penis, des Sulcus coronarius und des Präputiums, bei Ulcus molle und Abszessen.
2. Alumnol-Streupulver, 10–20%, mit Talcum venetum und Amylum ãã hergestellt, bei Balanitis, Erosionen, nässendem Ekzem, Verbrennungen geringen Grades, Wundnaht.
3. Alumnollösungen, 1–5%, bei nässendem Ekzem, pustulösem Ekzem, Gesichtsakne, Furunkulosis, Drüsenschwellungen, gonokokkenhaltiger akuter, sowie gonokokkenfreier Harnröhrenentzündung der Pars prostatica.
4. Alumnolspiritus, 2$^1/_2$–10%, zur Nachbehandlung von Ekzemen, postskabiösem Ekzem, Urtikaria, Sykosis, Favus, Psoriasis des Kopfes und Gesichtes.

5. Alumnol-Lanolinatsalben (2½, 5, 10 und 20%).

6. Alumnolfirnisse. Diese Firnisse sind bei hochgradigen, derb infiltrierten Hautentzündungen angebracht. Durch öfteres Einpinseln wird eine starke, schnelltrocknende Schutzdecke erzeugt. Da das Alumnol in diesen Firnissen nur suspendiert ist, so ist vor Gebrauch ein Aufrühren erforderlich.

7. Alumnol-Guttaperchapflastermull, 5–50%; auf ein Fünftel Quadratmeter Guttaperchapflastermull wurden 5–50 g Alumnol verarbeitet. Die Pflaster wurden angewendet bei Ekzem, Erythema exsudativum, Prurigo, Psoriasis, Lupus, Furunkeln, Epididymitis. — Alumnolquecksilber-Guttaperchapflaster (17,5 g Quecksilber zu 20 g Alumnol auf ein Fünftel Quadratmeter Guttaperchapflaster) erwies sich als besonders wirksam bei Erysipel, bei hochgradig infiltrierten, bereits überhäuteten Sklerosen, bei luetischen Effloreszenzen.

8. Alumnol-Gelatinestäbchen, 1–10%, bei Entzündungen der Cervix uteri und des Uterus selbst, bei Fistelgängen, langdauernden Abszedierungen.

Bei diesen mannigfaltigen Anwendungen stellte sich heraus, daß das Alumnol wirksam ist:

1. bei akuten oberflächlichen Entzündungsprozessen der Haut: *Erythem, Erythema exsudativum, Eczema acutum papulosum, madidans, squamosum; Eczema post scabiem, Akne pustulosa, Sykosis non parasitaria, Herpes zoster, Akne rosacea.*

2. Bei chronischen tiefen Entzündungsprozessen der Haut: *Ekzemen, Prurigo, Furunkeln, Epididymitis, Lymphadenitis; bei Prurigo* erwies sich als außerordentlich wirksam die Einpinselung mit 10–20%igem Alumnol-Bernsteinlack. Der Juckreiz, die Knötchenbildung und die derbe Infiltration der Haut schwanden bei dieser Behandlung innerhalb weniger Wochen vollständig; Recidive traten nicht auf.

Bei *Furunkeln, Epididymitis und Lymphadenitis* wurden durch 10–50%iges Alumnol-Guttaperchapflaster günstige Resultate erzielt. Selbst faustgroße *Tumoren* gingen unter der Bedeckung mit Pflaster und darüber gelegter feuchter Watte und Spannsuspensorium-Verband binnen kurzer Zeit völlig zurück.

Lymphadenitis inguinalis wurde auch mit subkutanen 1%igen Alumnol-Injektionen erfolgreich behandelt. Die Injektionen, welche nicht in die Drüse, sondern nur in das Unterhautzellgewebe und zwar zweimal wöchentlich gemacht wurden, erzeugten nur geringes Brennen. Bereits nach der 2. Injektion waren die Drüsen bedeutend kleiner und derber geworden,

nach 4—5 Einspritzungen waren sie zur physiologischen Größe zusammengeschrumpft.

Psoriasis wurde in einem Falle, wo es sich um hochgradige Schuppenbildung auf dem behaarten Kopfe und eine markstückgroße Schuppenflechte zwischen den Schulterblättern handelte, unter Anwendung von 20%igem Alumnolpflaster resp. 20%iger Lanolinsalbe und 5%igem Alumnolspiritus zur völligen Heilung gebracht, ohne daß bis jetzt, nach Verlauf von 4 Monaten, ein Recidiv aufgetreten ist. In zahlreichen anderen Fällen von Psoriasis konnte nur vorübergehend Besserung erzielt werden.

3. Bei parasitären Erkrankungen: *Erysipel, Favus, Ulcus molle, exulzerierten Erosionen. Erysipel* ging bei Auflegen von 20%igem Alumnolpflaster zurück. *Favus capitis* zeigte nach 5tägiger Einwirkung einer 20%igen Alumnol-Lanolinsalbe, daß die Entwicklung der Myzelien auf der Kopfhaut gestört war. Die typischen Borken fielen ab, die Haut erschien normal, und nur in den Haaren ließen sich noch Myzelien nachweisen. Einreiben mit 5%igem Alumnolspiritus bewirkte nach 3 Wochen völlige Beseitigung der Pilze.

Bei *Lupus* kamen 20%ige Alumnolpflaster und nachträgliches Bestreuen mit Alumnol. purum erfolgreich zur Anwendung. Die lupösen Stellen werden durch die unter dem Pflaster eintretende Mazeration der Einwirkung des Alumnolpulvers zugänglich gemacht; das Pulver zerstört die kranken Gewebe weit in die Tiefe hinein und bohrt die kranken Stellen gleichsam aus. Das Infiltrat schwindet, die geröteten und entzündeten Stellen blassen sichtlich ab. Ich habe bis jetzt zwar nur 2 Fälle von *Lupus* mit Alumnol behandeln können, die Resultate sind jedoch so günstige, daß dieselben zu weiteren therapeutischen Versuchen anregen.

Bei *Ulcus molle* und *exulzerierten Erosionen* erwies sich das Bestreuen mit reinem Alumnol wirksam. Der Geschwürsgrund wurde schnell gereinigt, die Sekretion gehemmt, die Granulation angeregt. In einigen Fällen, wo nach der Wundflächenreinigung die Granulationen zu üppig aufschossen und gar zu leicht bluteten, leistete die nachträgliche Behandlung mit 10%igem Alumnolstreupulver gute Dienste.

Akute infektiöse Urethritis mit stark eitriger Sekretion und massenhaften Gonokokkenhaufen, deren Behandlung bereits am 2. oder 3. Tage nach dem Auftreten der Sekretion in Angriff genommen wurde, ließ sich mit 1—2%iger wässeriger

Alumnollösung erfolgreich behandeln. Die Injektion rief keinen brennenden Schmerz hervor, die Sekretion wurde geringer; nach 3—6 Tagen, d. h. nach 9—18 Einspritzungen von je 6 g der Lösung, waren im Sekrete Gonokokkenhaufen nicht mehr nachzuweisen. Während längerer (4—8 wöchentlicher) Beobachtung waren auch in den Hornfäden Gonokokken nicht mehr zu finden . . . In vereinzelten Fällen versagte die außerordentlich schnell eintretende antigonorrhoische Wirksamkeit des Alumnols, jedoch in allen diesen Fällen waren als Ursache der Unwirksamkeit des Alumnols Komplikationen der Harnröhrenentzündung, wie Entzündung des periurethralen Gewebes, paraurethrale Gänge etc. nachzuweisen. In 2 Fällen schwanden die kirschkerngroßen perifollikulären Entzündungen nach subkutaner Injektion von ½ g 1%iger Alumnollösung.

4. Bei akuten und chronischen Entzündungen der Schleimhaut: *Urethritis non infectiosa prostatica, Vaginalfluor, Cervixkatarrh, Pharyngitis, Gingivitis etc.*

Bei *Urethritis prostatica* waren Guyonsche Einträufelungen von 1 ccm 1—2%iger Alumnollösung erfolgreich. Selbst in denjenigen Fällen, welche trotz monatelanger, anderweitiger Behandlung noch immer zahlreiche Fäden zeigten, genügten 6—7, wöchentlich 2 mal, vorgenommene Instillationen, um den Harn fadenfrei zu machen. Im Gegensatz zur Argentumeinträufelung ist die mit Alumnol völlig schmerzlos und ruft keine Blasenhalsreizung hervor.

Vaginalfluor verschwand bei Ausspülungen mit ½—2%iger Alumnollösung. *Cervikalkatarrhe* wurden durch Injektion von 2—5%igen Alumnollösungen mittelst der Braunschen Spritze oder durch Ausreiben vermittelst Wattebäuschchen, welche in diese Lösung getaucht waren, resp. durch 1%ige Alumnol-Gelatinestäbchen oder Alumnol-Lanolinatinjektionen zum Abheilen gebracht. Blutungen, welche bei Berührung der erkrankten Schleimhaut sich zu zeigen pflegen, werden durch die adstringierende Wirkung des Alumnols schnell beseitigt.

Entzündungen der Mund-, Rachen- und Kehlkopfschleimhaut schwanden nach Gurgelungen oder Pinselungen mit ½—1%igen Alumnollösungen.

Dr. Gottschalk (Zentralblatt für Gynäkologie 1893, No. 8) hat das Alumnol seit 9 Monaten bei *gonorrhoischen Affektionen* der Frauen angewendet. Er ist mit den Resultaten so zufrieden, daß er das Mittel jetzt ruhig empfehlen kann. Die *gonorrhoische*

Endometritis wurde entweder mit 5%iger Lösung mittelst der Playfairschen Sonde behandelt oder mit 5%igen Gelatinestäbchen. Man bemerkt schon nach einigen Sitzungen, daß die Sekretion bedeutend nachläßt und das Sekret heller, klarer wird. — Auch die *gonorrhoische Urethritis* wird von dem Mittel recht günstig beeinflußt. Am besten eignen sich zur Behandlung dieser Affektion Stäbchen von schwächerer Konzentration, 1—2%. Die gleichstarke Lösung kann man zu Vaginalausspülungen verwenden.

10—20%ige Lösungen oder besser Pasten sind zur Behandlung der spitzen Kondylome zu empfehlen. Im ganzen hat Gottschalk den Eindruck, als ob die Behandlungsdauer der gonorrhoischen Infektionen beim Weibe bei der angegebenen Alumnolbehandlung eine kürzere ist als bei den bisherigen, allgemein gebräuchlichen Mitteln. Unter den zahlreichen Fällen, in welchen das Alumnol zur Anwendung kam, finden sich 2, in welchen einige Monate nach der Heilung Konzeption eintrat. Die bakteriologische Untersuchung ergibt, daß die Gonokokken unter der Einwirkung des Alumnols sehr bald aus dem Urethral- und Zervikalsekret schwinden.

Dr. Alexius Stipanics (Pester medizinisch-chirurgische Presse, 10. September 1893) hat in dem Ambulatorium für Kehlkopfkranke der I. medizinischen Klinik in Budapest das Alumnol bei den *katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege* angewendet. Bei Rhinitis chronica hören unter Douchen mit ½—1%iger wässeriger Lösung, Pinselung mit 1—5%iger wässeriger Lösung, wässeriger Glyzerinlösung oder Insufflationen von 10—20%igem Alumnol-Amylum die Klagen rasch auf. Auch bei *Ozaena simplex* und *retronasalem Katarrh* leistete es gute Dienste. Ebenso war der Erfolg gut bei Gurgelungen mit Alumnol in Fällen von *Tonsillitis catarrhalis* und *follicularis, Pharyngitis catarrhalis acuta und chronica.* Der überraschendste Erfolg des Alumnols zeigte sich *bei der akuten katarrhalischen Laryngitis;* hier gewannen die Patienten manchmal schon nach einmaliger Inhalation ihre klingende Stimme wieder, doch mußten die Inhalationen der ½—1%igen Alumnollösung dann noch öfters wiederholt werden. — Auch bei chronischen Fällen, selbst da, wo sich das Argentum nitricum unnütz erwies, hat sich das Alumnol in Pulvermischung von 2:10 bis 5:10 bestens bewährt. Ebenso beeinflußt das Alumnol *die katarrhalischen Erscheinungen bei luetischen Prozessen* in günstigster Weise.

Erwähnenswert ist nach Verfasser auch die styptische Wirkung des Alumnols bei Nasenblutungen. Hier gebührt dem Alumnol unter den adstringierenden Mitteln die erste Stelle.

Dr. M. Chotzen (Broschüre, Wien u. Leipzig 1895, Verlag von Wilhelm Braumüller) berichtet nach weiterer 3 jähriger Erfahrung über Alumnol als Antigonorrhoikum: In 104 Fällen von unkomplizierter *Urethritis gonorrhoica anterior* waren in 63 Fällen bereits nach 8tägiger Behandlung die Gonokokken verschwunden, ungeheilt blieben überhaupt nur 14 Fälle, und nur in 26 Fällen entwickelte sich eine Urethritis posterior. Bei 29 Fällen von *Urethritis gonorrhoica anterior et posterior* war die *Pars anterior* in 18 Fällen bereits in der 2. Woche frei; die Pars posterior (mit Ultzmannschen Instillationen behandelt) wurde durch 4 bis 17 Instillationen gonokokkenfrei. — In 123 Fällen von nicht *gonorrhoischer Urethritis* wurden 56 Fälle in der ersten Woche fadenfrei. In den Fällen, wo Alumnol versagte, war dies bedingt durch hochgradige Veränderungen der Schleimhaut. — In 38 Fällen von *Urethritis gonorrhoica anterior et non gonorrhoica posterior* wurde die anterior in allen Fällen gonokokkenfrei, und auch die Fäden verschwanden in 29 Fällen. Verfasser betont besonders, daß das Alumnol in 53% der Fälle bereits in den ersten 7 Tagen die Gonokokken zum Verschwinden brachte.

Dr. E. B. Smith (The American Therapist, November 1895) berichtet aus dem Diakonissenhospital Detroit über Alumnol in der chirurgischen Praxis. Verfasser rühmt besonders den außerordentlich günstigen Einfluß, den die 5—10%ige Lösung auf Abszeßhöhlen hat. Ebenso wurden *torpide Geschwüre*, besonders am Unterschenkel, bald zur Heilung gebracht; es kann in sehr starken Konzentrationen gebraucht werden, ohne Entzündung zu erregen. Auch hat sich ihm Alumnol bei *Endometritis, besonders der gonorrhoischen und anderen Formen der Entzündung am Uterus und der Vagina* bewährt; er hat es häufig in Kombination mit anderen Antiseptizis wie Borsäure, Silbernitrat, Kaliumpermanganat, Salizylsäure, Zinkoxyd usw. gebraucht. Gegen *Ekzeme* hat Verfasser Alumnol als Streupulver mit Zinkoxyd angewendet. Bei *Cystitis* empfiehlt er Alumnol in Verbindung mit Borsäure zur Injektion in die Blase.

Prof. E. Fränkel äußerte sich auf dem 5. Kongreß der Deutschen Gynäkologischen Gesellschaft, Breslau 1893, folgendermaßen über das Alumnol: „Hier *(bei der selteneren hämorrhagischen Form der Endometritis)* ist das Alumnol durch seine gleichzeitig antiseptische, gonokokkentötende, in die Tiefe dringende und adstringierende Wirkung am Platze; ich verwende es seit ca. einem halben Jahre in Form von 5%iger Alumnolgaze zur Offenhaltung und Tamponade der Uterushöhle, als 5%ige Alumnol-Uterusantrophore und als 1—2%ige Vaginalausspülung und kann die raschen und andauernden Erfolge, die ihm seine Erfinder, ferner Gottschalk bei der Behandlung der *Gonorrhoe* nachrühmen, nur in vollem Maße bestätigen und auf alle *eitrigen Endometritiden mit hämorrhagischer Neigung* ausdehnen."

Dr. Karl Ákontz (Gyógyászat 1893, No. 12) teilt seine Erfahrungen mit, die er in der geburtshilflichen und gynaekologischen Universitätsklinik des Herrn Professor Dionysius Szabó mit Alumnol gemacht hat. Das Mittel besitzt, ohne irgendwelche Reizerscheinungen, eine ausgesprochen antiseptisch-adstringierende Kraft bei *Katarrhen des Cervicalkanals.* Hier empfiehlt sich die Anwendung in Gestalt von 3%igen Alumnolstäbchen, oder Auswaschungen mit 10%iger Lösung selbst dann, wenn die Umgebung auch *Entzündungen* zeigt. Der Erfolg war ein guter, es trat Heilung ein oder doch eine erhebliche Besserung.

Bei Endometritis mit akuter Entzündung der Umgebung ist jede lokale Behandlung *kontraindiziert.* Denn schon ein geringer uteriner Eingriff ist imstande, die empfindlichen Gebiete zu reizen und Blutungen zu bewirken. Ist *der endometrische Katarrh* aber nicht mit einer Entzündung seiner Umgebung vergesellschaftet, so sind die erzielten Resultate zum Teil gute, zum Teil recht gute. Nach mehrmaligen in Abständen von 5—6 Tagen erfolgten Auswaschungen mit 10%iger Alumnollösung klärt und verringert sich das Sekret, und auch die Erosion nimmt bedeutend ab. Die bei Behandlung hier und da auftretenden geringen Blutungen sind nicht auf das mild wirkende Alumnol zurückzuführen. Derartige Schleimhäute bluten selbst bei zarter Berührung leicht, wie z. B. schon bei vorsichtiger Anwendung der Sonde.

Autor hatte auch Gelegenheit, die von Wolffberg empfohlene Anwendung des Alumnols bei *Blennorrhoea neonatorum* nach-

zuprüfen, und zwar als *Prophylaktikum* bei 50 Neugeborenen. Möglichst bald nach der Geburt werden die Augenlider und die Umgebung der Augen mit Watte abgewischt, und dann aus einem Tropfglas einige Tropfen einer 3%igen Lösung eingeträufelt. 1–2 Tage lang sondert sich ein geringes, flüssiges Sekret ab, was jedoch zugleich mit der Hyperämie nach Waschungen mit lauem Wasser bald verschwindet. Ein Auftreten von Augenblennorrhoe wurde nach dieser Behandlung nicht mehr beobachtet. Auf Grund der günstigen Erfahrungen mit Alumnol und in Anbetracht des billigen Preises müssen dem Präparat viele schätzenswerte Eigenschaften zugesprochen werden, die ihm eine Zukunft sichern.

Dr. P. C. Sutphin (The American Therapist, September 1901) hat Alumnol bei *Pruritus senilis und Pruritus vulvae* angewendet. Jedesmal war der Erfolg des als Salbe mit Kampfer zusammen verordneten Alumnols ein außerordentlich prompter und guter.

Dr. Tansard (Journal des Praticiens 1905, No. 52) hat versuchsweise am Ende von *akuten Urethritiden und bei chronischen Urethritiden* an Stelle von Argentum nitricum Alumnol eingeträufelt und gefunden, daß dieses zwar ein kräftiges Adstringens ist, aber nur in sehr geringem Grade antiseptisch wirkt. Es läßt sich daher *zur Beseitigung von Fäden und eines Morgentropfens*, die *nach einer akuten Blennorrhoe* zurückgeblieben sind und keine Gonokokken mehr enthalten, mit großem Vorteil verwenden. Auch *bei chronischen, aseptischen Urethritiden* erzielte Tansard mit Alumnolbehandlung gute Erfolge. Weniger befriedigend waren die Resultate *bei chronischen, aseptischen Urethritiden*, insbesondere solchen, die durch Gonokokken oder durch Kolibakterien bedingt waren, da sich nur zwei durch Staphylokokken verursachte Harnröhrenkatarrhe durch Alumnol beseitigen ließen. Eingeträufelt wurden anfangs zumeist 1%ige Lösungen, im weiteren Verlaufe der einzelnen Fälle aber 2–5%ige Lösungen, soweit sie vertragen wurden.

Literaturauszug über Alumnol.

Heinz und Liebrecht, Alumnol, ein neues Adstringens und Antisepticum. Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 46.

Chotzen, Alumnol, ein neues Mittel gegen Hautkrankheiten und Gonorrhoe. Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 48.

Wolffberg, Zur Prophylaxis des Augentrippers der Erwachsenen und zur Therapie der Blennorrhoea neonatorum. Therapeutische Monatshefte, Dezember 1892, S. 644.

Gottschalk, Über Alumnol. Zentralblatt für Gynäkologie, Februar 1893, No. 8.

Asch,
Fränkel, } Alumnol. Verhandlungen des V. Kongresses der Deutschen Gynäkologischen Gesellschaft, Breslau 1893.

Stipanics, Alumnol bei den katarrhalischen Erkrankungen der oberen Luftwege. Pester medizinisch-chirurgische Presse, September 1893, No. 37.

Casper, Über die Wirkungen des Alumnols auf die Gonorrhoe und einige andere Erkrankungen des Tractus urogenitalis. Berliner klinische Wochenschrift 1893, No. 13.

Ákontz, Alumnol bei Frauenkrankheiten. Gyógyászat 1893, No. 12.

Samter, Ist das Alumnol ein Specificum gegen Gonorrhoe? Berliner klinische Wochenschrift 1893, No. 13.

Chotzen, Alumnol, ein Antigonorrhoicum. Broschüre, Wien u. Leipzig 1895, Verlag von Wilhelm Braumüller.

Smith, Alumnol as a surgical application. The American Therapist, November 1895.

Overlach, Zur gynäkologischen Verwendung des Alumnols. Deutsche Medizinal-Zeitung, Januar 1899, No. 8.

Sutphin, Pruritus treated with Alumnol. The American Therapist, September 1901, No. 3.

Tansard, Das Alumnol bei der Behandlung der Urethritiden. Journal des Praticiens. Ref. Monatshefte für praktische Dermatologie 1906, Bd. 42, 10.

Anaesthesinum

(Anaesthesin)

(p.-Amidobenzoësäureäthylester).

$C_9H_{11}O_2N = C_6H_4 < \begin{matrix} NH_2 \ (4) \\ COOC_2H_5 \ (1) \end{matrix}$

Die Einführung des Kokains als Lokalanästhetikum in die praktische Medizin durch Koller (1885) und die sehr bald erfolgende ausgedehnte Anwendung, deren es sich infolge der großen Vorzüge einer nur örtlichen Narkose zu erfreuen hatte, führten aus verschiedenen Gründen zu dem Bestreben, Ersatzmittel für Kokain zu suchen. Denn einerseits war und ist noch jetzt der Preis des Kokains zufolge von fabrikatorischen Schwierigkeiten ein sehr hoher, und zweitens lehrte die ärztliche Erfahrung in kurzer Zeit, daß wir es hier mit einem recht giftigen Körper zu tun haben, dessen Gefährlichkeit noch dadurch erhöht wird, daß viele sonst durchaus gesunde Menschen gerade gegen Kokain besonders empfindlich sind und ein idiosynkratisches Verhalten hierfür zeigen. Die Versuche nun, zu brauchbaren Stellvertretern des Kokains zu gelangen, konnten, auf Grund der von Filehne, Ehrlich, Einhorn u. v. A. gerade für dieses Alkaloid genau festgestellten Beziehungen zwischen dem chemischen Aufbau des Moleküls und der physiologischen Wirksamkeit, systematisch angestellt werden.

Aus der unendlichen Zahl synthetisch dargestellter Präparate erwies sich zuerst das Orthoform, trotz seiner Wasserunlöslichkeit, als besonders brauchbar.

Da aber bei der ausgedehnten Anwendung des Orthoforms vereinzelte Fälle vorkamen, in welchen sich nach externer Applikation des Mittels bei einigen Patienten auch hier eine Idiosynkrasie zeigte, so wurde, um dieser allerdings seltenen Eventualität mit Sicherheit zu begegnen, weiter nach Substanzen gesucht, welche ebensogut wie Orthoform anästhesieren, dabei aber keine Phenolgruppe mehr enthalten. Diesbezügliche Untersuchungen haben nämlich gelehrt, daß jene

Idiosynkrasie gegen Orthoform auf seine Verwandtschaft mit dem Phenol zurückzuführen ist. Eine Substanz mit den gewünschten Eigenschaften fand sich in dem 1890 von Ritsert hergestellten und zuerst von Kobert und Binz pharmakologisch geprüften p.-Amidobenzoësäureaethylester, welchem der Handelsname Anaesthesin beigelegt wurde. Klinisch wurde das Anaesthesin von Professor v. Noorden und vielen anderen Klinikern an einem sehr ausgedehnten Krankenmateriale versucht und für wirksam und ungiftig befunden.

Darstellung. Anaesthesin wird dargestellt, indem man den p.-Nitrobenzoësäureaethylester vermittels Zinn und Salzsäure reduziert.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, leicht zerstäubbares, in kaltem Wasser fast unlösliches, auch in heißem Wasser nur ganz wenig lösliches Kristallpulver, welches auf der Zunge eine vorübergehende Unempfindlichkeit hervorruft. 1 Teil Anaesthesin löst sich mit neutraler Reaktion in 6 Teilen absolutem Alkohol und in 5–5,5 Teilen Äther; in Mandelöl löst es sich bis zu 2, in Olivenöl bis zu 3%. Es schmilzt bei 90–91°.

Identitätsreaktionen. Durch Kochen mit verdünnter Kalilauge wird Anaesthesin gespalten in p.-Amidobenzoësäure und Äthylalkohol. Letzterer kann durch die Jodoformreaktion nachgewiesen werden. Löst man eine kleine Menge Anaesthesin in salzsäurehaltigem Wasser, fügt einige Tropfen Natriumnitritlösung und darauf etwas alkalische β-Naphtollösung hinzu, so entsteht eine kirschrote Färbung mit einem Stich ins Blaue, welche beim Ansäuern mit Salzsäure in Orange umschlägt.

Prüfung. Die Lösungen des Anaesthesins in Weingeist und Äther sollen klar und farblos sein, und neutral reagieren.

Die alkoholische Lösung (1 : 10), mit verdünnter Salpetersäure angesäuert, soll durch Silbernitrat nicht verändert werden.

Die mit Hilfe von verdünnter Salzsäure bereitete Lösung (1 : 10) soll durch Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert werden.

0,1 g Anaesthesin soll, auf Platinblech verbrannt, keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Löst man 1 g Anaesthesin durch gelindes Erwärmen in 5 ccm 7%iger Salzsäure, verdünnt sofort mit 10 ccm Wasser und prüft diese Lösung nach Gutzeit auf Arsen, so darf innerhalb 2 Stunden keine Arsenreaktion eintreten.

Pharmakologisches. Die Untersuchungen im Tierexperiment haben ergeben, daß die Anwendung des Anaesthesins in den therapeutisch erforderlichen Dosen absolut ungefährlich ist. Die klinischen Versuche ergaben dasselbe Resultat. Was seine physiologische Wirksamkeit betrifft, so ist es dem Orthoform ebenbürtig. Anaesthesin macht sensible Nerven, mit denen es in Berührung kommt, rasch unempfindlich gegen schmerzhafte Eingriffe und beseitigt ebenso sicher wie Ortho-

form bereits bestehende Schmerzen. Experimentelle und klinische Untersuchungen haben mit Sicherheit ergeben, daß selbst die zartesten Gewebe das Anaesthesin, ohne die mindesten Reizerscheinungen zu zeigen, vertragen. Anaesthesin kann deshalb auf frische Operationswunden jeder Art, Brandwunden, schlaffe Granulationen, in weitestem Umfange gebracht werden, ohne daß dadurch eine Irritation, oder sonstige unangenehme Nebenwirkungen hervorgerufen werden.

Indikationen. Anaesthesin hat sich bewährt: bei verschiedenen Formen der Gastralgie, besonders bei Ulcus ventriculi, Hyperaesthesie des Magens, nervöser Dyspepsie, Vomitus gravidarum; auch vor einer beabsichtigten Bandwurmkur kann es zur Verhütung von Brechreiz gegeben werden, ebenso bei Seekrankheit;

in der rhinologischen und laryngologischen Praxis bei allen Arten von Katarrhen, besonders bei Keuchhusten, ferner bei tuberkulösen und syphilitischen Kehlkopfgeschwüren. Die Anwendung erfolgt mittels Insufflationen, Inhalationen, Pinselungen, sowie in Form von Dragées und Bonbons an Stelle der Anginapastillen;

bei Blasenzwang, Urethritiden infolge mechanischer oder infektiöser Reizung oder solchen rein nervösen Ursprungs, in Form von Stäbchen, Vaginalkugeln usw.

Äußerlich dient das Anaesthesin zur Anaesthesierung von Wundflächen vor der Tuschierung, bei Hämorrhoiden, bei allen Arten von Geschwüren und schmerzhaften Wunden wie Brandwunden, Ulcus cruris, Intertrigo, Hautgangrän, bei Pruritus, besonders bei Pruritus vulvae der Diabetiker und Pruritus der Ikterischen, bei Ekzemen als Pulver sowie in Form von Streupulver mit Dermatol oder in Salbenform mit Lanolingrundlage.

Dosierung. Innerlich genügen fast immer Gaben von 0,3—0,5 g mehrmals täglich bis ca. 2 g pro die; vor der Mahlzeit zu nehmen. Äußerlich kann Anaesthesin je nach Bedarf aufgepudert werden, da es absolut ungiftig ist.

In Form von Salben oder als Streupulver wird Anaesthesin 5—20%ig angewandt. Zu Vaginalkugeln und Stäbchen werden 0,5 g, zu Suppositorien 0,2 g pro dosi verarbeitet.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. ① Anaesthesin. Ritsert 10,0 DS. Zum Aufstäuben auf Wundflächen, zu Insufflationen etc. (v. Noorden).	Schmerzhafte Wunden. Anästhesierung von Wundflächen vor der Tuschierung. Geschwüre. Ekzeme.
Rp. ② Anaesthesin. Ritsert. Dermatol. āā 10,0 M. f. pulv. DS. Wundpulver.	Schmerzhafte Wunden aller Art, Ulcus cruris, Intertrigo, Pruritus, Hautgangrän, Ekzeme etc., Verbrennungen, Decubitus.
Rp. ③ Anaesthesin. Ritsert 10,0 Amyl. 90,0 M. f. pulv. DS. Streupulver.	
Rp. ④ Anaesthesin. Ritsert. Dermatol. Talc. āā 10,0 M. f. pulv. DS. Schmerzstillendes Brandpulver.	
Rp. ⑤ Anaesthesin. Ritsert. Dermatol. āā 10,0 Amyl. 80,0 M. f. pulv. DS. Streupulver.	
Rp. ⑥ Anaesthesin. Ritsert 10,0 Adip. lanae anhyd. 15,0 Ol. olivar. 15,0 M. f. ungt. DS. Anästhesinsalbe.	Ekzeme, Erysipel, Herpes zoster, Pruritus vulvae, „ der Ikterischen, „ der Diabetiker.
Rp. ⑦ Anaesthesin. Ritsert 10,0 Lanolin. Vaselin. āā 45,0 M. f. ungt. DS. Anästhesinsalbe.	
Rp. ⑧ Anaesthesin. Ritsert 2,0 Dermatol. 20,0 Vaselin. 200,0 M. f. ungt. DS. Brandsalbe (Blaschko).	Brandwunden.
Rp. ⑨ Menthol. 2,5 Anaesthesin. Ritsert 10,0 Lanolin. ad 100,0 M. f. ungt. DS. Anästhesinsalbe (Bendix).	Juckende Dermatosen. Urticaria etc.

Verordnung	Indikationen
Rp. ⑩ Anaesthesin. Ritsert 0,2 Butyr. Cacao 1,5 M. f. supp. d. t. supp. Nr. V. S. Anästhesinsuppositorien.	Hämorrhoiden (Bei Blasenreizung, Tenesmen, in Form von Stäbchen oder Vaginalkugeln, enth. 0,5 pro dosi.)
Rp. ⑪ Extr. Secal. corn. 0,3 Anaesthesin. Ritsert 0,5 Butyr. Cacao 1,5 M. f. suppos. d. t. supp. Nr. X.	Hämorrhoiden.
Rp. ⑫ Acid. arsenicos. 4,0 Anaesthesin. Ritsert 2,0 Ol. Caryophyllor. 1,0 Kreosot. q. s. ut fiat pasta. MDS. Anästhesin-Ätzpaste (Kobert).	Zum Abtöten der Zahnnerven.
Rp. ⑬ Ol. amygd. dulc. Spirit. vini rect. Mucil. gummi arab. āā 7,5 M. f. emulsio, adde Anaesthesin. Ritsert 1,0 Sir. simpl. 15,0 MDS. Zum Einpinseln. (Koenigschmied).	Stomatitis catarrhalis, aphthosa, ulcerosa; Soor.
Rp. ⑭ Anaesthesin. Ritsert 3,0–5,0 Mucil. gummi arab. 10,0 Sirup. simpl. 20,0 Aq. dest. ad 150,0 MDS. Umschütteln. 3mal tgl. 1 Eßl. vor d. Mahlzeit.	Bei den verschiedensten Formen der Gastralgie, Ulcus ventriculi.
Rp. ⑮ Anaesthesin. Ritsert 3,0 Bism. subnitr. 5,0 Muc. gummi arab. 50,0 Sirup. simpl. ad 150,0 MDS. Umschütteln. 3mal tgl. 1 Eßl. vor d. Mahlzeit.	
Rp. ⑯ Anaesthesin. Ritsert 0,25(–0,5) D. tal. dos. Nr. X. S. 3mal tgl. 1 Pulver vor d. Mahlzeit (v. Noorden).	Gastralgie, Ulcus ventriculi, Carcinoma ventriculi, Nervöse Dyspepsie, Hyperästhesie des Magens, Vomitus gravidarum; Seekrankheit, hierbei sind größere Dosen, 2–3 g pro die notwendig

ANAESTHESINUM

(Ritsert)

Verordnung	Indikationen
Rp. (17) Anaesthesin Ritsert 3,0; Bism. subnitr. 2,0; Cocain. 0,1–0,2; Extr. Condurango fl. 15,0; Sir. simpl. 20,0; Muc. gummi arab. 15,0; Aqu. dest. ad 150,0. MDS. Umschütteln. 3mal tgl. 1 Eßl. vor d. Mahlzeit.	Carcinoma ventriculi.
Rp. (18) Anaesthesin Ritsert 1,5; Coryfin 30,0. M. f. sol. DS. Zum Einpinseln in den Kehlkopf (Baumgarten).	Bei tuberkulösen Geschwüren des Kehlkopfes, bei Schluckbeschwerden.
Rp. (19) Anaesthesin Ritsert 5,0; Solve in Spirit. rectif. 45,0; adde Aqu. dest. ad 100,0. MDS. Zur Inhalation.	Rhino-laryngologische Praxis, Katarrhe, Keuchhusten, tuberkulöse und syphilitische Kehlkopfgeschwüre und Schluckbeschwerden, Nebenhöhlenempyeme.
Rp. (20) Anaesthesin Ritsert 20,0; Menthol 10,0(–20,0); Ol. oliv. 100,0. MDS. Zur Inhalation (Kossel).	
Rp. (21) Mucilag. gummi arab. rec. parat. 20,0; Anaesthesin Ritsert pulv. subt. 50,0. MDS. Zum Einpinseln.	
Rp. (22) Anaesthesin Ritsert 10,0; Amyloform 5,0; Menthol 1,0. M. f. p. DS. Zur Insufflation in den Kehlkopf	
Rp. (23) Menthol 1,0–5,0–10,0–15,0; Ol. amygd. dulc. 30,0; Vitell. Ovor. oder Mucilag. gummi arab. 25,0; Anaesthesin Ritsert 12,0; Aqu. dest. q. s. ad 100,0. M. f. emuls. DS. Anaesthesin-Emulsion. Zum Einspritzen in den Kehlkopf (Kossel, Freudenthal, Sanitoph-Stein).	Rhino-laryngologische Praxis, Katarrhe, Keuchhusten, tuberkulöse u. syphilitische Kehlkopfgeschwüre, Nebenhöhlenempyeme.

Verordnung	Indikationen
Rp. (24) Anaesthesin Ritsert 1,5; Ol. oliv. optimi 50,0. MDS. Auf Watte oder Gaze in den Gehörgang einzulegen (Haug).	Schmerzhafte Affektionen des Gehörganges.
Rp. (25) Anaesthesin Ritsert 4,0; Spiritus. Glycerin. āā 25,0. MDS. Auf Watte oder Gaze einzulegen (Haug).	
Rp. (26) Anaesthesin Ritsert 4,0; Spiritus. Aqu. dest. āā 25,0. MDS. Auf Watte oder Gaze einzulegen (Haug).	
Rp. (27) Anaesthesin Ritsert 5,0(–15,0); Gelat. alb. 10,5; Glycer. pur. 85,0. M. fiant amygdalae aural. conic. DS. Zum Einlegen in den Gehörgang (Haug).	Furunkulose, Akute Ekzeme, Chronische Ekzeme, Nervöser Pruritus, Diabetischer Pruritus, Arthritischer Pruritus der Ohrmuschel und des Gehörganges.
Rp. (28) Acid. carbolic. (oder Acid. salicyl.) 1,0; Anaesthesin Ritsert 2,0; Spiritus. Aqu. dest. āā 20,0; Glycer. pur. 10,0. MDS. Äußerlich. Nach Anweisung (Haug).	
Rp. (29) Thymol oder Menthol oder Naphtol 1,0; Anaesthesin Ritsert 2,0(–4,0); Alcohol absol. 30,0; Glycer. pur. 20,0. MDS. Äußerlich. Nach Anweisung (Haug).	
Rp. (30) Anaesthesin Ritsert 0,2; Menthol 0,05; Gelatin. alb. q. s. ut fiat amygdal. aural. conica. D. tal. dos. Nr. VI. S. Anästhesin-Ohrmandeln zum Einlegen in den Gehörgang (Haug).	Ohrfurunkulose.
Rp. (31) Thymol 0,1; Solve leni calore in Glycer. pur. 45,0; Anaesthesin Ritsert 1,0(–2,0); Alcohol absolut. 5,0. MDS. Zum Einträufeln in den Gehörgang (Haug).	Exsudative Mittelohrentzündung.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (52) Anaesthesin-Ritsert 1,0 (—2,0) Bol. alb. . . . . . . 40,0 Acid. boric. . . . . 30,0 M. f. pulv. DS. Zu Insufflationen (Haug).	Nässende Ekzeme.	Rp. (55) Anaesthesin-Ritsert 2,0—10,0 Acid. boric. . . . . 10,0 M. f. pulv. DS. Anaesthesin-Streupulver zum Einstäuben in den Bindehautsack.	Heufieber-Konjunktivitis.
Rp. (53) Calomel. . . . . . 10,0 Anaesthesin-Ritsert 20,0 Vaselini liqu. steril. 100,0 MDS. Pravazsche Spritze alle 8 Tage (Dubot).	Zur Vornahme schmerzloser Quecksilber-Injektionen bei Syphilis.	Rp. (56) Jodoform. Anaesthesin-Ritsert ãã 5,0 Cocain. mur. . . . . 0,5 M. f. pulv. DS. Antiseptisches Streupulver (Tuys).	Nach Operationen von Hämorrhoiden zum Einlegen in die Wunde.
Rp. (54) Hydrargyr. salicylic. 10,0 Anaesthesin-Ritsert 10,0 Vaselin. liqu. steril. 100,0 MDS. Pravazsche Spritze alle 3—4 Tage (Dubot).		Rp. (57) Anaesthesin-Ritsert 0,1 Menthol . . . . . 0,2 Lanolin. . . . . 12,0 M. f. ungt. DS. Salbe (Tuys).	Bei Schmerzen und nach Operationen von Hämorrhoiden.

Klinisches.

Prof. Dr. C. von Noorden (Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 17) hat das Anaesthesin seit 2 Jahren ununterbrochen angewendet und dabei niemals die geringste unangenehme Nebenwirkung gesehen. Er stellt vorläufig folgende Indikationen für den Gebrauch des Anaesthesins fest: Innerlich per os (2—3mal täglich 0,3—0,5 g) *gegen Hyperaesthesie des Magens.* Es handelte sich um Fälle von schmerzhaften Empfindungen nach der Nahrungsaufnahme und um Brechreiz, der jeder Mahlzeit folgte, z. T. lag *Ulcus ventriculi* vor, meist jedoch nur *nervöse Dyspepsie.* Das Mittel erwies sich als mindestens gleichwertig der Ordination von Chloroformwasser, Chloralhydratlösung und pulverisiertem Orthoform. Einige Male übertraf es diese Medikamente an Intensität und Dauer der Wirkung. Es ist zu empfehlen, das Mittel 10—15 Minuten vor der Nahrungsaufnahme zu geben. Ebensogut waren die Erfolge bei Verordnung von Anaesthesin in Form von Trochiscis bei *Hustenreiz und Schlingbeschwerden,* wenn die Beschwerden vom Pharynx oder vom Kehlkopfeingang ausgelöst wurden. Die Wirkung ist hierbei ähnlich wie bei den Kokain und Antipyrin enthaltenden, sogenannten Anginapastillen, nur hält sie bei den Anaesthesinbonbons viel länger an. Die

meisten Patienten, darunter auch an *Larynxtuberkulose* Leidende, zogen das Anaesthesinpräparat bei weitem vor. Zur Bekämpfung der *Hyperaesthesie des Kehlkopfinneren* kamen Inhalationen von Anaesthesin in 10%iger Emulsion oder in 3%iger Lösung (mit 45 Teilen Alkohol und 55 Teilen Wasser), und Bestäubung des Kehlkopfinneren mit pulverförmigem Anaesthesin mittels des Kabierskeschen Bestäubers zur Anwendung. Alle 3 Methoden bewährten sich; am besten die dritte. Professor von Noorden schreibt wörtlich: „Ich darf Anaesthesin als das beste, lokale, unschädliche Anaesthetikum in Pulverform für den Kehlkopf bezeichnen, das ich bis jetzt in den Händen gehabt habe." — Ferner bewährte sich dem Verfasser das Anaesthesin ausgezeichnet bei *schmerzhaften Hämorrhoidalknoten* in Form von Suppositorien (0,2—0,5 g auf 2,0 g Butyr. Cacao). — Einen gleich guten Erfolg brachte das Anaesthesin bei gewissen Formen von *Pruritus*. Besonders gut wirkte es bei Fällen von *Pruritus vulvae infolge von Diabetes*. Hier erzielte Verfasser Heilung mit der 10%igen Salbe, selbst da, wo alle anderen Mittel, auch Kokain in fast toxischen Dosen, versagt hatten. Aber auch bei anderen Formen des *Pruritus (toxischer Pruritus bei Diabetes, Icterus, Nephritis)* und *bei senilem Pruritus* wurde Anaesthesin mit gutem Erfolge verordnet. — Weiterhin wurden *stark juckende, chronische perianale Ekzeme, Skrotalekzeme und andere circumscripte Ekzeme* mit Anaesthesinsalbe behandelt. Neben der *Beseitigung des Juckreizes* schien auch das Ekzem selbst günstig beeinflußt zu werden. — Gleich gut wirkte Anaesthesin auch bei frischer Intertrigo. — In Pulverform wurde das Anaesthesin ferner mit ebenfalls gutem Resultate *bei Unterschenkelgeschwüren* und *oberflächlicher Gangrän bei Diabetes* angewendet. — v. Noorden schließt mit den Worten: Alles in allem darf ich das Rittersche Anaesthesin nach jetzt 2jähriger ausgedehnter Erfahrung als lokales Anaesthetikum warm empfehlen.

Dr. Lengemann (Zentralblatt für Chirurgie 1902, No. 22) berichtet aus der chirurgischen Universitätsklinik in Breslau (Geh. Rat Prof. Dr. v. Mikulicz) über die Ergebnisse, die bei einer mehrmonatlichen Anwendung des Anaesthesins auf der klinischen Station und Poliklinik erhalten worden sind. Es wurden granulierende Flächen, die *mit dem Argentumstift touchiert* werden sollten, einige Minuten zuvor mit dem Pulver be-

stäubt; die Wirkung war deutlich, und selbst empfindliche Kranke, bei denen das Touchieren sonst zu lebhaften Schmerzäußerungen geführt hatte, vertrugen es jetzt gut und hatten z. T. ein Gefühl wohltuender Kühle. Ferner wurden Granulationsflächen, die an und für sich Schmerzen machten, z. B. nach Verbrennungen, mit dem Pulver bestreut und dann erst das gewöhnliche Verbandsmaterial, meist Argentumsalbe, aufgelegt. Der Erfolg war ausgesprochen. Wenn die Schmerzen nicht ganz nachließen, so wurden sie doch wesentlich gelindert. Ebenso bewährte sich das Mittel bei *ulzerierten Karzinomen.* — Eine ungünstige Einwirkung auf die Beschaffenheit der Granulationen wurde nicht wahrgenommen, ebensowenig irgendwelche Reizung der Umgebung. — In einigen Fällen war der Erfolg bei Argentumtouchierung nicht deutlich; hier war die Regel nicht beachtet worden, dem Mittel einige Minuten Zeit zur Einwirkung zu geben. . . . „Das Mittel scheint weder lokal zu schaden, noch, nach v. Noorden, in den Dosen, die in Betracht kommen, irgendwie giftig zu sein. Seine schmerzstillende Wirkung scheint regelmäßig einzutreten; nur sei nochmals betont, daß zu ihrer vollen Entfaltung eine Wartezeit von einigen Minuten nötig ist."

Dr. Carl Kassel (Therapeutische Monatshefte, Juli 1902) schreibt, daß das Anaesthesin in der *Kehlkopftherapie* insofern hervorragende Dienste leiste, als es das erste Lokalanaesthetikum ist, das wir, ohne Intoxikation befürchten zu müssen, durch *Inhalation* in den Kehlkopf bringen können. — „Um mit der Anaesthesie auch eine therapeutische Wirkung zu erzielen, lasse ich, sofern die Patienten es vertragen, das Anaesthesin in folgender Form einatmen: Anaesthesin 20,0, Mentholi 10,0—20,0, Ol. oliv. 100,0. Hierbei ist das Gesicht mit einem Tuche zu überdecken, um von den Augen und der Nasenschleimhaut die Mentholreizung fernzuhalten. Übrigens gewöhnt sich mancher Patient, der anfangs die Einatmung nur wenige Sekunden verträgt, bald für längere Zeit an dieselbe. Tritt eine solche Gewöhnung nicht ein, so verzichte ich auf das Menthol nnd verordne nur eine 20%ige Anaesthesin-Öllösung. Die Dauer der Anaesthesie ist ganz verschieden von der des Orthoforms, sie beträgt 2 Stunden bis über 1 Tag. — Es empfiehlt sich, sehr empfindlichen Patienten, welche den im Anfange des Inhalierens zuweilen eintretenden Hustenreiz nicht überwinden können, vorher Kodein, Dionin oder

dergl. innerlich zu geben. — Während also bisher der Patient, welcher bei *Dysphagie infolge von Larynxulzerationen* Erleichterung durch Orthoform haben wollte, von dem in der Kehlkopftechnik geschulten Arzte abhängig war, wird er durch die Inhalation von Anaesthesin unabhängig von diesem. Die Ausfüllung dieser Lücke in der Kehlkopfbehandlung ist von hervorragender Bedeutung."

Prof. Dr. S. P. Scherer (The Medical and Surgical Monitor 1902, No. 11) berichtet über 3 Fälle von *Ulcus ventriculi* und 1 Fall von *Ösophagusgeschwür*, in welchen die Patienten durch die Erkrankung sehr heruntergekommen waren. Durch die Anwendung von Anaesthesin, in Dosen von ca. 0,25 g wurden die Schmerzen beseitigt, so daß die Nahrungsaufnahme wieder ermöglicht wurde; auch die Grundkrankheit wurde günstig beeinflußt. In vielen anderen Fällen von *Hyperaesthesia gastrica* hat Verfasser ebenfalls das Anaesthesin angewendet und ist der Meinung, daß es für alle Fälle von empfindlicher Schleimhaut von großer Bedeutung ist. Er hat nie eine Verzögerung in der Verdauung oder sonst eine unangenehme Nebenwirkung vom Anaesthesin gesehen. „Ich glaube, daß das Anaesthesin den ersten Platz unter den Lokalanaesthetizis einnehmen wird, besonders bei innerlicher Darreichung".

Dr. G. Spieß (Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 39) führt aus: „Vergleiche ich die Mittel der Orthoformgruppe miteinander, so scheint mir das Anaesthesin, soweit ich nach 9monatlicher Prüfungszeit urteilen kann, alle guten Eigenschaften, die dem Orthoform nachgerühmt werden, in noch in etwas höherem, ausgesprochenerem Maße zu besitzen." Verfasser empfiehlt das Anaesthesin noch mehr als das Orthoform für die Behandlung des *Keuchhustens und des Schnupfens.* Die Einblasungen von pulverförmigem Anaesthesin, mittels des Pulverbläsers nach Kabierske, anaesthesieren beim Keuchhusten die gereizte Larynxschleimhaut und verhindern so die Reflexauslösung, die zum Hustenanfalle führt. Diese Einblasungen gelingen auch bei ganz kleinen Kindern. Ebenso behandelt Spieß den frischen Schnupfen mit Anaesthesineinblasungen vom hinteren Nasenrachenraume aus. — In der *Nachbehandlung nach operativen Eingriffen an den Tonsillen* hat sich ihm das Anaesthesin hervorragend

bewährt; die Heilung ist in allerkürzester Zeit ohne jede stärkere, entzündliche Reaktion vollendet; ebensogut wirkt es bei Operationen an der *Rachen- und Zungenmandel.* Die bekanntlich sehr heftigen Schmerzen nach einer einigermaßen gründlichen *Kaustik am Zungengrunde* werden so günstig beeinflußt, daß man sich wundert, wie verhältnismäßig leicht und rasch alles verläuft, wie gering die Schluckstörung ist. — Sehr günstig sind auch die Resultate, die Spieß mit dem Aufblasen von Anaesthesin in der *Nachbehandlung von Kehlkopfoperationen* erzielt hat. Man muß nur dafür sorgen, daß das Anaesthesin auch wirklich gut mit der Wunde in Berührung kommt; deshalb müssen schmierig belegte Geschwüre vor der Behandlung erst gereinigt werden.

Dr. **Otto Hartmann** (Therapie der Gegenwart 1902, No. 10) sagt folgendes: „Anaesthesin, das bei kleinen Dosen absolut keine unangenehmen, störenden Nebenwirkungen aufweist, die Wunden etc. nur fördernd beeinflußt, kann nicht genug Chirurgen und praktischen Ärzten empfohlen werden. Ich habe das Mittel in meiner Praxis seit einigen Monaten eingeführt und bin mit den Erfolgen, die in den meisten Fällen in die Augen springende waren, sehr zufrieden." Verfasser hat das Anaesthesin u. A. bei *tuberkulösen Geschwüren im Munde* angewendet, bei denen eine Operation nicht mehr möglich war. Während in diesen Fällen die bisher bekannten Mittel wie Orthoform, Kokain etc. in ihrer Wirkung zu wünschen übrig ließen, beeinflußte das Anaesthesin die Schmerzen schon in kürzester Zeit. Ebenso wurden bei mehreren Fällen von *Stomatitis ulcerosa* durch Anaesthesin, welches mittels kleiner Gazetupfer aufgepulvert wurde, schmerzfreie Intervalle von 6—8 Stunden Dauer erreicht. Gleichfalls als recht brauchbar erwies sich das Anaesthesin bei *Verbrennungen und schmerzhaften, granulierenden Flächen.* . . . Gesunde Granulationen wurden nicht schädlich beeinflußt, und die schlaffen, zum Zerfall neigenden Wundflächen, schienen eine deutliche Tendenz zur Heilung zu zeigen. Verfasser schließt mit den Worten: „Nach den Erfahrungen, die ich in den wenigen Monaten mit dem Anaesthesin als lokalem Anaesthetikum gemacht habe, bin ich fest überzeugt, daß dieses Mittel unter den schmerzstillenden Medikamenten in kurzer Zeit eine hervorragende Stelle einnehmen und dem Arzte ein unentbehrliches Mittel in seinem Arzneischatze sein wird."

Dr. S. E. Earp (Cincinnati Lancet Clinic, 13. December 1902) berichtet über mehrere Fälle von *Gastralgie*, meist aus nervöser Ursache, die sich auf Darreichung von Anaesthesin (0,18 bis 0,25 g pro dosi) sehr bald besserten und rasch heilten. — Auch in einem Falle von *sehr schmerzhaften Hämorrhoiden* hat ihm eine Anaesthesinsalbe sehr gute Dienste geleistet.

Dr. Kennel (Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 52) hat etwa 15 an verschiedenen Formen der *Cardialgie* leidende Patienten mit Anaesthesin behandelt. Am besten bewährte sich ihm das Mittel, wenn er es als Pulver zu 0,5—0,75 g 3—4 mal täglich gab. In den meisten Fällen trat recht bald nach der Einnahme erheblicher Nachlaß der Schmerzen ein oder sie verschwanden ganz. Bei einer Patientin, die innerhalb von 2 Stunden 2,75 g Anaesthesin vergeblich genommen hatte, stellte sich am anderen Tage heraus, daß es sich um eine Gallensteinkolik handelte; üble Folgen hatte sie trotz der großen Dosis nicht verspürt.

Dr. A. Lieven (Monatsschrift für Ohrenheilkunde etc., 1903, No. 1) berichtete in der IX. Sitzung der Vereinigung westdeutscher Hals- und Ohrenärzte, daß er *bei stark schmerzenden syphilitischen, torpiden Geschwüren* mit Anaesthesin gute Erfolge erzielt hat.

Dr. Henius (Therapie der Gegenwart 1903, No. 1), erstattet aus der medizinischen Abteilung des Herrn Prof. Dr. v. Noorden über die Behandlung *des Erysipels mit Anaesthesin* folgenden Bericht: „Unter den neueren in die Therapie eingeführten Anaesthetizis spielt das „Anaesthesin" eine große Rolle. Wir suchten nun dieses neue Präparat auch für die Therapie des Erysipels nutzbar zu machen. . . . Das neue Anaesthesin-Verfahren scheint der Alkoholtherapie weit überlegen zu sein. Es hatte immer den unverkennbaren, ausgezeichneten Erfolg, die vom Erysipel befallenen Hautpartien vollständig schmerzfrei zu machen und während der ganzen Dauer der Krankheit auch schmerzfrei zu erhalten, so daß damit eine der größten Beschwerden der Kranken weggenommen wird. Wir wandten das Anaesthesin bei unseren Erysipelfällen, deren Zahl sich auf 25 beläuft, in Form einer 10%igen Lanolin-Vaselinsalbe an. In den ersten Stadien der Erkrankung, wo es zur Blasenbildung kommt und zu starker

Hautrötung und Spannung, wurde die Anaesthinsalbe dick auf das Gesicht aufgelegt und mit einer Bindenmaske bedeckt; in späteren Stadien wurde es auf die geröteten Stellen in dünner Schicht aufgetragen. Die Anaesthesierung der Haut ist eine vollständige, so daß auch Berührung und Druck der entzündlichen Teile keinen Schmerz mehr auslösen. — Üble Nebenwirkungen hat das Präparat nicht."

Dr. E. Glas bespricht in der Wiener Laryngologischen Gesellschaft (Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 1) die Anaesthesin-Behandlung bei *Nebenhöhlen-Empyemen.* Das Mittel wurde in Form von Anaesthesin, Gummi arab. aa 5,0, Aqu. dest. 20,0 auf Wattepinsel gebracht, und diese in den Höhlen ausgedrückt. In mehreren Fällen war der Erfolg ein sehr guter. Der Verfasser rät, sich des Mittels neben Ausspülungen oder Ätzungen als eines Adjuvans in jedem Falle zu bedienen, zumal da es anstandslos vertragen wird.

Dr. Courtade (Revue de Thérapeutique, 1. März 1903) konnte in seiner rhino-laryngologischen Praxis häufig vom Anaesthesin Gebrauch machen; es hat sich ihm, in Pulverform angewendet, gut bewährt, so besonders bei *syphilitischen und tuberkulösen Geschwüren im Rachen oder Kehlkopf zur Beseitigung der Dysphagie.* Das Pulver, das auch häufig nur zu diagnostischen Zwecken eingepulvert oder eingeblasen wurde, machte nie Unbequemlichkeiten und wurde stets gut vertragen.

Dr. L. Duplan (Inaugural-Dissertation, Paris, März 1903) stellte zahlreiche Untersuchungen über Anaesthesin an und berichtet teils aus eigener Erfahrung, teils nach den Angaben anderer Kliniker über Anwendung desselben bei den verschiedenartigsten Erkrankungen. So bewährte es sich ihm bei *Dyspepsie infolge von Dilatation des Magens, Angina follicularis, tuberkulösen und luetischen Geschwüren im Larynx, Verbrennungen, malignen inoperablen Karzinomen des Uterus, des Rectums, bei Hämorrhoiden;* ferner leistete es ihm ausgezeichnete Dienste, um bei *Urethritiden die Harnröhre schmerzlos* zu machen; auch ein Curettement bei einer lange bestehenden *Endometritis* konnte er nach Einführen von Tupfern, die mit Anaesthesin-Glyzerin getränkt waren, schmerzlos vornehmen.

Dr. R. Duhot (Annales de la Policlinique Centrale de Bruxelles, Februar 1903) verwendet das Anaesthesin seit meh-

reren Monaten in der dermatologischen und chirurgischen Praxis. Bei *Ekzem und Intertrigo* beseitigt Anaesthesin den Juckreiz. Bei *Verbrennungen und allen ulzerösen Prozessen (tuberkulöse, karzinomatöse und Unterschenkelgeschwüre)* benimmt es prompt den Schmerz, ebenso werden bei *Hämorrhoiden* die Schmerzen durch Anaesthesin beseitigt. Bei *schmerzhaften Cystitiden* und besonders bei *Cystitis tuberculosa* hat er mit der Injektion von Anaesthesin, in Mandelöl gelöst, ausgezeichnete Resultate erzielt. — Zusatz von Anaesthesin zu den zur subkutanen Injektion bei *Syphilis* benutzten Quecksilberpräparaten (Kalomel, salizylsaures Quecksilber) macht diese Injektionen schmerzlos.

Dr. Lorand (La Policlinique de Bruxelles, 15. März 1903) behandelte einen Fall von *Pruritus vulvae* bei einer 29jährigen diabetischen Patientin mit Anaesthesin, bei der durch andere Mittel keine Besserung erzielt wurde, obschon durch geeignete antidiabetische Kur der Zuckergehalt des Urins von 5—6% auf Null herabgegangen war. Anaesthesin wurde in Form von 10%iger Lanolinsalbe angewandt, und schon am nächsten Tage war der *Pruritus* verschwunden. Die Patientin ist auch bis jetzt, über ein Jahr, von ihrem früheren langwierigen Leiden verschont geblieben.

Prof. Dr. Haug (Archiv für Ohrenheilkunde, 1903, Bd. 58, Heft 3 und 4) prüfte das Anaesthesin, in Öl, Glyzerin oder Alkohol gelöst, *bei schmerzhaften Gehörgangsaffektionen.* Ein Gazestreifen oder länglicher Wattebausch wurde in die Lösung getaucht und in den Gehörgang eingeführt. Alle 24 Stunden, oder je nach Bedarf auch öfter, wurde der Streifen erneuert. Zur Behandlung gelangten vor allem die so schmerzhaften furunkulösen Entzündungen des Gehörgangs. Hier trat in der großen Mehrzahl der Fälle rasch (nach 2—10 Minuten) eine Linderung oder gänzliches Aufhören der Schmerzen ein. Diese Schmerzlinderung hielt mindestens für 2 Stunden, oft aber viel länger an und konnte stets durch erneute Einlage wieder hervorgerufen werden. Die Patienten, die zum Teil vorher der Schmerzen wegen nicht hatten schlafen können und jetzt Ruhe fanden, waren mit dem Erfolge sehr zufrieden. — Auf den Verlauf der Erkrankung selbst hatten nur die Lösungen des Anaesthesins in Alkohol oder Glyzerin, eventuell mit Zusatz von Menthol, Thymol etc. einen abkür-

zenden Einfluß. — Eine gute Wirkung hatte ferner das Anaesthesin, sowohl allein in Lösung, als insbesondere in Verbindung mit Karbol, Salizyl und ähnlichem, *bei akuten und chronischen, nicht nässenden Ekzemen der Ohrgegend, bei einfach nervösen und bei diabetischem oder arthritischem Pruritus der Ohrmuschel und des Gehörganges.* Besonders günstig war die Einwirkung bei dem *chronischen Pruritus des Gehörgangs infolge von Diabetes oder Gicht.* Hier wurde meist die betreffende juckende Partie mit dem in der Anaesthesinlösung getränkten Wattebausch gründlich abgewischt. — *Bei akutem Ekzem* wurden auch Anaesthesinsalben mit Vorteil in Anwendung gebracht. — Bei der Parazentese gelang es ebensowenig wie mit anderen Lokalanaesthetizis vollkommene Schmerzlosigkeit des Trommelfells zu erzielen. — Das Einblasen von Anaesthesinum purum hat sich bei zwei Fällen von *nervösem Schnupfen* sehr gut bewährt. Ferner hat sich dem Verfasser in Fällen von *beginnender exsudativer Mittelohrentzündung* eine Thymol-Anaesthesin-Glyzerin-Lösung als gut schmerzenstillend erwiesen.

Dr. Xaver Mayer (Inaugural-Dissertation, München 1903) behandelte an der Königlichen Universitäts-Ohrenpoliklinik (Prof. Dr. Haug) 26 Patienten an *Otitis externa* mit Anaesthesin und versuchte dieses in 6 Fällen bei *Otalgie* und bei *Parazentesen.* Die Anwendung von 3%igem Anaesthesinöl, resp. 8%igem Anaesthesin-Alkohol-Glyzerin mittels Wattebausch oder Gazestreifen rief nach 1½ bis spätestens 5 Minuten Schmerzfreiheit hervor, die durchschnittlich 3—4 Stunden anhielt; nur in 3 Fällen war dieselbe nicht zu erreichen. Auf die Periode der Beschwerdenfreiheit folgt eine solche der Schmerzlinderung, die durchschnittlich ¾ Tag andauert; in manchen Fällen hören die Schmerzen überhaupt auf. In Anbetracht dieser Tatsache kann das Anaesthesin nicht genug geschätzt werden. „Wie dankbar sind die Patienten, wenn sie auf einmal von ihren oft rasenden Schmerzen, von ihrem quälenden Jucken und Brennen befreit sind, wenn die Beschwerden nur für einige Stunden und dann in einem viel geringeren Maße auftreten, wenn sie anstatt der auf sie wartenden schlaflosen Nacht eine verhältnismäßig ruhige Nacht durchleben". Bei Parazentesen empfiehlt es sich, dieselben ohne Anaesthesie vorzunehmen, da Anaesthesin hierbei nicht besser zu wirken vermag als Kokain und die tieferen Schichten des Trommelfells nicht empfindungslos macht.

Dr. Elemér Pollatschek (Magyar Orvosok Lapja 1903, No. 1) befürwortet in warmer Weise die *Behandlung tuberkulöser Pharyngealerkrankungen mit Hilfe von Anaesthesin-Menthol-Einspritzungen* in Form von Emulsionen. Er kombiniert so die absolut ungefährlichen, anaesthesierenden und adstringierenden Eigenschaften dieser Mittel, und es gelingt ihm, in den hartnäckigsten Fällen von *Dysphagie* in 5—8 Minuten Anaesthesie hervorzurufen, die von 3 bis zu 30 Stunden anhält. Trotzdem 350 Fälle behandelt wurden traten niemals irgendwelche Nebenerscheinungen auf. Gleich erfreulich und zuverlässig waren die Resultate nach Einspritzungen bei *Husten laryngealen Ursprungs*, der auf 5—6 Stunden, oft auch auf 2 Tage gestillt wurde.

Dr. Gustav Bradt (Therapie der Gegenwart 1903, No. 12) bestätigt den guten Erfolg mit der von Pollatschek angegebenen Emulsion und führt einen Fall von *Dysphagie bei Larynxphthise* an, in dem eine von den Kollegen nur mit Nährklystieren erhaltene Patientin bereits ½ Stunde nach Injektion von 1 ccm Emulsion breiige Speisen essen und am folgenden Tage auch alles trinken konnte, so daß nach einigen weiteren Tagen schon die Inhalation der verdünnten Emulsion genügte, die Dysphagie zu bekämpfen.

Dr. Blanke (Medico 1904, No. 23) geht bei *schweren Verbrennungen* nach der Behandlung mit Bismut. subnitr. zum Salbenverband über, sobald sich das brandige Gewebe abgestoßen hat. Die Salbe besteht aus Dermatol 20,0, Anaesthesin 2,0, Vaselin 200,0 unter deren Applikation die Heilung schnell vor sich geht, und die Schmerzen fast momentan behoben werden. Das Sekret ist äußerst gering, die Granulationen bilden sich außerordentlich rasch, ohne zu üppig zu werden. Die Überhäutung geht prachtvoll vor sich.

Prof. Dr. R. Haug (Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1904, No. 11) widmet der Therapie der *Ohrfurunkulose* einen Artikel. *Als prophylaktisches Mittel* bei schon bestehenden *Ekzemen* erprobte er eine Salizyl-Menthol-Lösung in Alkohol mit Anaesthesinzusatz, die mit einem Wattebausch aufgetragen wird.

Im Beginn, wenn eine Rückbildung des Furunkels noch möglich ist, sollen unter Vermeidung wasserhaltiger Lösungen

Salben, Wattetampons oder Einpinselungen oder sogenannte Ohrenmandeln mit Anaesthesin und Menthol in den Gehörgang eingeführt werden, die sich gut bewährt haben. Ist der Furunkel schon weiter vorgeschritten, so legt man mit Sublimat und Anaesthesin-Alkohol getränkte Gazestreifen resp. Wattetampons ein; bei sehr vorgeschrittenen Schwellungen hat die Therapie auf die Ausstoßung des Pfropfes hinzuwirken.

Dr. Dubot (Annales de la Policlinique Centrale de Bruxelles 1904, No. 2) schreibt über *tuberkulöse Cystitis* und deren Behandlung, die mit wenigen Ausnahmen zweckmäßig eine medikamentöse ist. Sehr zufrieden ist er, gleich dem Professor Guyot, mit 7—10%igem Gomenol-Olivenöl. (Gomenol ist das ätherische Öl von Melaleuca viridiflora.) Die analgetische Kraft dieser antiseptischen Instillationen wird noch bedeutend verstärkt durch einen 2%igen Zusatz von Anaesthesin, welch letzteres sich ohne jeden Niederschlag in dem Gomenol-Olivenöl auflöst.

Die täglich ein- oder zweimal in die vorher mit Borsäurelösung ausgespülte Blase injizierte Menge beträgt jeweils 4—5 ccm.

„Durch tägliche Instillationen ist es uns gelungen, eine ganze Anzahl von Fällen tuberkulöser Cystitis in bemerkenswerter Weise zu beeinflussen und die Schmerzen ganz bedeutend zu lindern. Bei einem unserer Kranken mit einer allnächtlich 40—50maligen Miktion verringerte sich diese auf 5 mal.

Wir glauben daher, daß es von großem Nutzen ist, wenn wir auf diese noch viel zu wenig bekannten Mittel für die oft schwierige Therapie der *Cystitis tuberculosa* hinweisen, bei der jene Kombination recht günstige Resultate zu zeitigen vermag."

Dr. Halberstädter (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1904, No. 29) erwähnt in seinem Vortrag, daß *Röntgenulzerationen* äußerst hartnäckig sind und meist erst nach monatelangem Bestehen heilen. Die recht heftigen Schmerzen werden am besten durch Applikation einer 10%igen Anaesthesinsalbe bekämpft, die H. sehr empfehlen kann, neben öfterem Auftupfen von Eucainlösung.

Dr. H. Fletcher (The Medical Era 1904, No. 10) schätzt das Anaesthesin als ein ganz außerordentlich gutes *Darm-*

sedativum bei Typhus, welches die destruktiven Veränderungen in die Läsionen der Intestinalwege hemmt, die Diarrhöen zum Stillstand bringt und eine Nahrungszufuhr speziell von Milch, Fleischbrühe und Eiweiß möglich macht. Ohne den geringsten Einfluß auf das Herz auszuüben, setzt es das typhöse Fieber herab und bringt die *Cephalalgie* zum Schwinden. Besonders günstig ist der Umstand, daß man es in jedem Stadium der Krankheit mit unbedingter Sicherheit für die Patienten verabreichen kann, und zwar in Dosen von 0,25–0,4 g alle 3–4 Stunden, oder öfters.

F. v. Kuester (Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1904, No. 20) hat mehrmals Anaesthesin innerlich mit anscheinend günstigem Erfolg bei starkem *Brechreiz nach Chloroformnarkose* gegeben. Am zweckmäßigsten ist es, wenn man gleich mit einer Dosis von 2–3 g beginnt und dann mit kleinen Portionen fortfährt. Irgendwelche schädliche Nebenwirkungen wurden nie beobachtet.

Privatdozent Dr. Bendix (Deutsche Ärzte-Zeitung 1904, Heft 1) beschränkt sich bei lokaler Behandlung der *Urticaria* nach vorhergegangenen Versuchen mit vielen anderen Mitteln nur noch auf ein einziges, das ihm in sämtlichen Fällen außerordentlich gute Dienste leistete, nämlich eine Salbe mit gleichen Mengen Anaesthesin und Menthol. Der Juckreiz verschwindet sofort und die geschwollenen und geröteten Stellen trocknen in wenigen Stunden ein.

Dr. Schliep (Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 10) empfiehlt Anaesthesin *gegen Seekrankheit* auf Grund zahlreicher Erfahrungen, die er damit auf Seereisen gemacht hat. Das Mittel tat selbst bei Patienten, die sonst stets unter der Seekrankheit zu leiden hatten, prompt seine Schuldigkeit. Wurde Anaesthesin prophylaktisch angewandt, so kamen die Anfälle überhaupt nicht zum Ausbruch; es wirkte auch noch gut bei den ersten Anzeichen, versagte dagegen meist, wenn es schon zum Erbrechen gekommen war. Anaesthesin wurde drei bis viermal täglich zu je 0,5 g in Oblaten gegeben, und diese Dosis in den folgenden Tagen auf See wiederholt.

Dr. Hönigschmied (Die Heilkunde 1904, Heft 2). H. hat *in der Chirurgie überall, wo Ätzungen notwendig* waren, oder

vor der *Vereinigung klaffender Wunden*, auch vor *Kauterisationen* mit dem Paquelin, besonders bei Kindern und sehr empfindlichen Patienten das Anaesthesin mittels Pinsels aufgestreut, 10 Minuten gewartet, bei Kindern 15 Minuten, und dann erst den Eingriff vorgenommen. Nach dieser Wartezeit kann man *Tiefätzungen* vornehmen, ohne Klagen über Schmerzen zu hören. Auch *bei schmerzhaften Hauterkrankungen und Geschwüren* bringt die Bestäubung mit Anaesthesin eine auffallende Gefühllosigkeit hervor, bei *Diphtheritis* stillt es den Schmerz prompt.

Die verschiedenen Formen von Stomatitis, z. B. *Stomatitis catarrhalis, aphthosa, ulcerosa, Aphthae epizooticae und Soor* werden durch einfaches Bestäuben mit Anaesthesin oder durch Bepinseln mit Mucilago Anaesthesini behandelt.

Bei *Ulcus und Carcinoma ventriculi*, wie auch einfacher *Hyperaesthesie* hat H. ebenfalls gute Erfolge vom Anaesthesin gesehen.

Dr. R. Imhofer (Prager medizinische Wochenschrift 1904, No. 4—5) erachtet das Anaesthesin zur Lokalanaesthesie *in den oberen Luftwegen* den sonst gebräuchlichen Anaesthetizis als völlig gleichwertig, wenn nicht überlegen. „Es ist jedenfalls eine der wenigen wirklich wertvollen Bereicherungen unseres therapeutischen Arsenals".

Prof. Dr. Kuhnt (Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 34) ermuntert zur Nachprüfung der Anaesthesin-Anwendung bei *Heufieber-Konjunktivitis* auf Grund eines von ihm behandelten, verzweifelten Falles. Hierbei hat Anaesthesin in eindeutiger Weise die schweren und durch keine andere Therapie zu beeinflussenden Erscheinungen beseitigt. Das Medikament wurde, mit Acid. boric. pulv. āā gemischt, direkt in den Bindehautsack eingestäubt. Das mit der Tränenflüssigkeit nach dem unteren Nasengange fortgeführte Anaesthesin gelangte in wirksamer Weise auf die temporale Fläche der unteren Muschel, wohin es bei der starken Verschwellung auf andere Art nicht gelangen konnte. Das anfängliche Stechen in der verdickten, geröteten und gelockerten Bindehaut hörte bald auf, und das Leiden war nach zweiwöchiger Behandlung soweit gebessert, daß diese nach einigen Tagen ausgesetzt werden konnte. Es trat vollkommene Heilung ein, die auch bestehen blieb.

Dr. U. Baccarani (La Riforma Medica 1905, No. 17) weist darauf hin, daß *in der Mehrzahl von Fällen gastrischer Schmerzen* das Anaesthesin nicht nur anaesthetische Wirkung, sondern auch kurative besaß. Er teilt die von ihm behandelten Fälle ein:

1) In solche, wo Magenschmerzen bei *hysterischen, neurasthenischen oder chlorotischen Patienten* auftreten.

2) Gastrische Beschwerden *nach dem Einnehmen der Mahlzeiten* und

3) diejenigen Erscheinungen, die eine gastrische Neurose bedeuten, wie *Erbrechen, Aufstoßen und Magenkrämpfe.*

In den meisten Fällen genügten mittlere Dosen bis 0,4 g 2—3mal täglich, doch wurden auch größere Dosen bis zu 2 g anstandslos vertragen, Idiosynkrasie bestand niemals.

Fast stets wurde die Gastralgie binnen kurzem zum Schwinden gebracht, zum mindesten ließen die Schmerzen bedeutend nach und verschwanden nach mehrtägigem Gebrauch oft gänzlich.

Prof. Dr. Klingmüller (Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 29) empfiehlt das Anaesthesin bei allen schmerzhaften Hautaffektionen. Voraussetzung für die anaesthesierende Wirkung des Anaesthesins ist, daß es resorbiert werden kann, daß also die Epidermis zerstört ist. Deshalb leistet es vortreffliche Dienste bei *ulzerierten Hautkarzinomen* und anderen *schmerzhaften Geschwüren.* Das Anaesthesin ermöglicht auch, ätzende Medikamente viel länger anzuwenden und ist daher für die Ätzverfahren bei der Lupusbehandlung fast unentbehrlich geworden.

Dr. Egmont Baumgarten (Budapesti Orvosi Ujság 1905, No. 13) berichtet als Abteilungschef der Rachen- und Kehlkopf-Abteilung der Budapester Poliklinik über Anaesthesin und Orthoform, die er auf Grund längerer Erfahrung die „Wohltäter tuberkulöser Kehlkopfkranker" nennt. *Schluckbeschwerden im Verlaufe einer Larynxtuberkulose* werden außerordentlich gebessert und zum Schwinden gebracht, wenn man das Pulver unter Spiegelleitung sorgfältig auf die kranken Teile aufbläst. *Spastische Hustenanfälle bei Katarrhen* aus nervösen Ursachen, der charakteristische *Husten bei Tabes, Aortenaneurysma* usw. konnten mit Anaesthesin oder Orthoform erfolgreicher als durch Kodeïn, Morphium etc. beeinflußt werden und haben manchmal tatsächlich Wunder gewirkt.

Dr. Ad. Rasp (Excerpta Medica 1905, No. 5) wandte mit gutem Erfolg Anaesthesin bei *Karies der Zähne* an, und zwar in 10%iger alkoholischer Lösung mit 1% Mentholzusatz. Ein Wattebäuschchen mit der Flüssigkeit auf den cariösen Zahn gebracht, ruft anfangs Schmerz hervor, nach einigen Augenblicken tritt jedoch die günstige Wirkung ein, welche sich bald in der glücklichen Miene des Patienten äußert. „Bei einigen sistierten die Schmerzen dauernd, was wohl auf die Veränderungen der Nervensubstanz durch den absoluten Alkohol zu beziehen wäre."

Dr. Georg Finder (Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 8) hatte in der Berliner Königlichen Universitäts-Poliklinik für Hals- und Nasenkranke Gelegenheit, das Anaesthesin als ein ausgezeichnetes Anodynum bei *Dysphagie infolge von tuberkulösen oder syphilitischen Ulzerationen* im Rachen und Kehlkopfeingang kennen zu lernen. Es ruft eine oft 5 Stunden und länger andauernde Schmerzlosigkeit oder zum mindesten Herabminderung der Schmerzen herbei und ermöglicht es so dem Patienten, wieder Nahrung aufzunehmen. Am nachhaltigsten und stärksten ist die Wirkung des Anaesthesins, wenn man es unter Leitung des Spiegels direkt auf die erkrankte Schleimhautpartie aufträgt.

Dr. Emil Reiß (Therapie der Gegenwart 1905, No. 10) beobachtete experimentell, daß Anaesthesin durch Lähmung sensibler Nervenendigungen *das von der Magenwand aus erzeugte, reflektorische Erbrechen* verhindert. Hat letzteres jedoch seinen Ursprung in Reizungen des Zentralnervensystems, so kann Anaesthesin, da es hier keinen direkten Einfluß ausübt, das Erbrechen nicht verhindern.

Das Mittel wird am besten in Pulverform mit Oblaten genommen, dreimal täglich 0,5 g; bei sehr heftigem Brechreiz kann man diese Dosis auch viertelstündlich verabreichen, da selbst 8 g pro die keinerlei Nebenwirkungen hervorrufen.

Bei gewöhnlichen *akuten Magenkatarrhen*, ebenso wie bei *Exazerbationen chronischer Katarrhe* bewirkt das Anaesthesin stets in sicherer Weise ein Aufhören des Erbrechens und der Schmerzen. Es ist wegen seiner völligen Ungiftigkeit den bekannten Nervinis unbedingt vorzuziehen.

Dr. Carl Kassel (Zeitschrift für Ohrenheilkunde 1905, Heft 1) benutzte früher bei *Erkrankungen des Ohres* rein alkoholische

Thiosinaminlösungen, denen er jetzt 10% *Anaesthesin* zufügt, welches die früher nicht unbedeutenden Schmerzen bei der Injektion nunmehr auf wenige Sekunden beschränkt.

Dr. Carl Vohsen (Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 40) behandelt den *Schnupfen der Säuglinge und Kinder* mit 4%iger Anaesthesinsalbe, mit der besonders der Naseneingang bestrichen wird. Sie lindert das schmerzhafte Gefühl und verhindert das Eintreten von *Erythem* oder *Fissuren*.

Dr. V. Saxtorph-Stein (Hospitalstidende 1905, No. 34 u. 35) gibt eine Reihe von Behandlungsmethoden der *Larynxtuberkulose*. Eines der vom Verfasser am meisten angewendeten Mittel waren Pulverinsufflationen in den Kehlkopf, bestehend aus Anaesthesin 10,0, Amyloform 5,0, Menthol 1,0. 56 Patienten wurden damit 2—3 mal wöchentlich behandelt, 39 mit gutem Erfolg. Bei bettlägerigen Patienten empfiehlt sich die Pulverinhalation von reinem Anaesthesin; der Erfolg war bei 6 so behandelten Patienten recht befriedigend.

San.-Rat Dr. Lublinski (Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 52) bedient sich bei *Kehlkopftuberkulose* vor allen anderen Mitteln des Orthoforms resp. des Anaesthesins, in Übereinstimmung mit der Spießschen Theorie, d. h. in bezug auf die Bedeutung der Anaesthetika für die gesamte Entzündungstherapie und die Bekämpfung bösartiger Erkrankungen.

Dr. Fritz Freund (Therapie der Gegenwart 1906, No. 6) fällt ein sehr günstiges Urteil über Anaesthesin, das er in Form von 10%iger Salbe besonders bei *Pruritis diabeticorum, senilis und vulvae* in Anwendung zog. In einem äußerst hartnäckigen Fall von gleichzeitig bestehenden Pruritis senilis und diabeticus wurde das ganze Arsenal der verfügbaren Medikamente angewendet, bis schließlich Anaesthesin mit einem Schlage nicht nur Linderung brachte, sondern auch ein stetig fortschreitendes Schwinden der entstandenen *Ekzeme* herbeiführte. Trotzdem innerhalb von 2 Monaten 300 g Anaesthesinpulver angewendet wurden, konnten nicht die geringsten nachteiligen Nebenwirkungen beobachtet werden, weshalb es Verfasser den Herren Kollegen mit bestem Gewissen empfehlen kann.

Pruritus vulvae wurde innerhalb 8 Tagen zur vollständigen Heilung gebracht.

Dr. Victor Drucker (Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 15) schreibt über neue Anaesthetika in der urologischen Praxis. Das Anaesthesin machte, sowohl rein als auch gemengt mit anderem Streupulver *schmerzhafte Wunden* für lange Zeit unempfindlich und hat sich als Anaesthetikum bei *Blasenulzera tuberkulösen Ursprunges* in 20%iger wässeriger, öliger oder Glyzerinemulsion gut bewährt.

Prof. Dr. E. Payr (Medizinische Klinik 1908, No. 18) bringt eine erschöpfende Arbeit über *Hämorrhoidalknoten*, die er auf operativem Wege unter Lokalanaesthesie behandelt. *Nach Spaltung des Knotens, Ausräumung des Blutgerinnsels* resp. des ganzen Inhaltes wird der entstandene kleine aber tiefe Hohlraum mit einem anaesthesierenden, antiseptischen Streupulver vollständig ausgefüllt, bestehend aus

Jodoform.
Anaesthesin. āā 3,0
Cocain. mur. 0,3

„Dieses Pulver durchtränkt sich zum Teil mit etwas Blut und serösem Wundsekret, bleibt aber doch Tage hindurch als eine anaesthesierende Plombe, wenn ich mich so ausdrücken darf, in der Wunde oder im Hohlraum des Knotens. Vor allem kann ich mit Sicherheit sagen, daß der sonst nach der Ausräumung eines Knotens recht erhebliche Nachschmerz durch diese Art der Wundbehandlung ungemein vermindert erscheint."

Zur *Tamponade von eröffneten periproktalen und perianalen Abszessen*, die aus *thrombophlebitischen Knoten* entstanden sind, benutzt man Jodoformgazestreifen, die vorher in Anaesthesinpulver getaucht werden.

Nach Eingriffen am Anus tritt bei manchen Menschen gelegentlich Unbehagen, selten auch wohl Schmerz auf; Autor pflegt all diesen Leuten für längere Zeit hindurch den Gebrauch einer Mentholanaesthesinsalbe zu empfehlen. „Dieselbe wirkt außerordentlich angenehm kühlend auf die Analportion, im ersten Augenblick leichtes Brennen verursachend, jedoch schon nach kürzester Zeit ein Gefühl anaesthetischer Kühlung hinterlassend. Diese Salbe, mit der sich angehende, aktive und gewesene *Hämorrhoidarier ihren After kühlen*, hat folgende Zusammensetzung:

Rp. Menthol 0,2
Anaesthesin . . . 1,0
Lanolin 12,00
M. f. ungt.

Ist die Empfindlichkeit des Afters eine erhebliche, so setzt man zweckmäßigerweise noch 0,1 g Cocain. mur. hinzu. Da gerade nach den Entleerungen nicht selten für längere Zeit ein unangenehmes, brennendes Gefühl zurückbleibt, so empfiehlt es sich besonders eine kleine Menge — ein etwa zwei Erbsen großes Stück — dieser Salbe auf das letzte Blatt Klosettpapier zu geben und damit den After zu salben."

Dr. Karabinski (Ärztlicher Central-Anzeiger 1909, No. 17) behandelte eine 30jährige Frau im 5. Schwangerschaftsmonate an sehr *hartnäckigem Erbrechen* mit Cocain, Morphin und Nährklysmen ohne jeglichen Erfolg. „Zum äußersten Mittel, zum künstlichen Abortus, konnte ich mich jedoch wegen der großen Schwäche der Patientin nicht entschließen. Kurz gesagt, die Frau schwebte in höchster Lebensgefahr, als ich schließlich zum Anaesthesin griff. Der Erfolg war zu meinem größten Erstaunen ein tadelloser, denn schon am ersten Tage nach Einnahme von 2 Pulvern à 0,5 war das Erbrechen zum Verschwinden gebracht worden. Mit gutem Gewissen kann ich behaupten, daß die Patientin nur diesem Mittel Leben und Genesung verdankt."

Geh. Rat Prof. Dr. Bier (Ref. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1909, No. 21) führt im Anschluß an Ritters experimentelle Untersuchungen über die *Sensibilität der Bauchhöhle* aus, daß die Organe des Peritonaeums tatsächlich schmerzempfindlich sind.

Diese Schmerzhaftigkeit *bei Bauchoperationen* läßt sich vermeiden, wenn man, wie es B. mit Erfolg getan hat, vor der Operation innerlich Anaesthesin gibt.

Literaturauszug über Anaesthesin.

v. Noorden, Über para-Amidobenzoësäure-Ester als lokales Anaestheticum. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 17.

Dunbar, Beitrag zur lokalen Anaesthesie unter Anwendung des para-Amidobenzoësäure Esters. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 20 und 22.

ANAESTHESINUM

([illegible])

Lengemann, Anaesthesin in der Wundbehandlung. Zentralblatt für Chirurgie 1902, No. 22.

Lieven, Zur Behandlung der syphilitischen Schleimhauterkrankungen. Vortrag in der IX. Sitzung der Vereinigung westdeutscher Hals- und Ohrenärzte, 27. April 1902.

Kassel, Zur Anwendung des Anaesthesins. Therapeutische Monatshefte, Juli 1902.

Rammstedt, Über die Verwendung des salzsauren Anaesthesins (Ritsert) zur lokalen Betäubung. Zentralblatt für Chirurgie 1902, No. 28.

Schaeffer-Stuckert, Dr. E. Ritserts Anaesthesin; seine Verwendung in der Zahnheilkunde. Vortrag auf dem Kongreß der Zahnärzte in München, 5. August 1902.

Hartmann, Die Anwendung des Anaesthesins in der chirurgischen Praxis. Therapie der Gegenwart, Oktober 1902.

Spiess, Anaesthesin, ein neues Lokalanaestheticum, vom Gesichtspunkte der Heilwirkung der Anaesthetica. Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 39.

Geyer, Praktische Erfahrungen über Cocainol-Präparate. Reichs-Medizinal-Anzeiger 1902, No. 23.

Scherer, A report on four cases treated by Anaesthesin. The Medical and Surgical Monitor 1902, No. 11.

Glas, Die Anaesthesinbehandlung bei Nebenhöhlen. Vortrag in der Sitzung der Wiener laryngologischen Gesellschaft, 3. December 1902. (Ref.: Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 1.)

Karp, A report of cases in which good results were partly or wholly due to Anaesthesin. Cincinnati Lancet-Clinic, 13. December 1902.

Chevalier, L'Anesthésine. Revue de Thérapeutique 1902, No. 24.

Kennel, Anaesthesin (Dr. Ritsert), ein therapeutischer Versuch. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 52.

Pollatschek, Beitrag zur Behandlung der Kehlkopftuberkulose. Magyar Orvosok Lapja, Januar 1903, No. 1, and Therapie der Gegenwart 1903, No. 9.

Henius, Die Anaesthesin-Behandlung des Erysipels. Therapie der Gegenwart, Januar 1903.

Maramaldi, L'Anestesina. Giornale Internazionale delle Scienze Mediche, 31. Gennaio 1903, Fasc. 2.

Dubot, L'Anesthésine; ses applications en urologie et dermo-syphiligraphie. Annales de la Policlinique Centrale de Bruxelles 1903, No. 2.

Courtade, L'Anesthésie en Rhino-Laryngologie. Revue de Thérapeutique, 1 mars 1903, und Allgemeine Wiener medizinische Zeitung, 1903, No. 12.

Duplan, Contribution à l'étude de l'Anesthésine. Inaugural-Dissertation, Paris, 25 mars 1903.

Lorand, Contribution à la Pathologie et la Thérapeutique du „Pruritus vulvae" diabétique. La Policlinique, Bruxelles, 15 mars 1903 and Deutsche Praxis 1903, No. 16.

Kobert, Anaesthesin als Zahnanaestheticum. Pharmaceutische Zeitung 1903, No. 41, S. 413.

Haug, Das Anaesthesin in der Therapie der Gehörgangsentzündungen und zur lokalen Anaesthesie bei Trommelfellparacentese. Archiv für Ohrenheilkunde 1903, 58. Band, Heft 3 und 4.

Mayer, Über Anaesthesin und seine Verwendung in der Ohrenheilkunde. Inaugural-Dissertation, München 1903.

Bradt, Zur Anaesthesierung der oberen Luftwege bei Tuberkulösen. Therapie der Gegenwart 1903, Heft 12.

Chassot, Des propriétés de l'Anesthésine-Ritsert. Thèse inaugurale pour le doctorat, Fribourg 1903.

Dunbar, Noch einiges über das salzsaure Anaesthesin als örtliches Betäubungsmittel. Zentralblatt für Chirurgie 1903, No. 43.

Blanke, Zur Behandlung der Verbrennung. Medico 1904, No. 23.

Haug, Die Behandlung der Ohrfurunkulose. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1904, No. 11.

Halberstädter, Zur Röntgen- und Lichtbehandlung. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1904, No. 29.

Fletcher, The management of some of the symptoms of typhoid fever. The Medical Era 1904, No. 10.

v. Küster, Über Anaesthesin. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1904, No. 20.

Bendix, Zur Aetiologie der Urticaria im frühen Kindesalter. Deutsche Ärzte-Zeitung 1904, Heft 1.

Schlep, Anaesthesin bei Seekrankheit. Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 10.

Hönigschmied, Die therapeutische Anwendung des Anaesthesins in der Heilkunde. Die Heilkunde 1904, Heft 2.

Imhofer, Über Lokalanaesthesie in den oberen Luftwegen. Prager medizinische Wochenschrift 1904, No. 4—5.

Reinburg, L'Anesthésine. Bulletin général de Thérapeutique, 23 février 1904.

Dahot, Traitement de la cystite tuberculeuse par le Goménol et l'Anesthésine. Annales de la Policlinique Centrale de Bruxelles 1904, No. 2.

Viollet, Efficacité du traitement de la laryngite tuberculeuse. Emploi de médicaments nouveaux: anesthésine, adrénaline, bleu de méthylène. Gazette des Hôpitaux 1904, No. 23 et 25.

Freudenthal, What can we accomplish in cases of laryngeal tuberculosis. The Medico-Pharmaceutical Critic and Guide 1904, No. 3.

Scherer, Ulcer of the stomach. The Medical and Surgical Monitor 1904, No. 5.

Lotheissen, Anaesthesin bei chirurgischen Erkrankungen, insbesondere der Speiseröhre. Wiener klinische Rundschau 1904, No. 44.

Kuhnt, Notiz zur Therapie der Heufieber-Konjunktivitis. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 34.

Baccarani, L'Anestesina nelle affezioni dolorose dello stomaco. Società medico-chirurgica di Modena, Seduta del 7 aprile 1905.

Baumgarten, Therapeutische Erfahrungen auf dem Gebiete der Rhino-Laryngologie: Orthoform und Anaesthesin. Budapesti Orvosi Ujság 1905, No. 13.

Rasp, Anaesthesin. Excerpta Medica 1905, No. 5.

Pinder, Praktische Ergebnisse aus dem Gebiete der Rhino-Laryngologie; lokale Anaesthetica und Analgetica. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 8.

Reiß, Anaesthesin gegen Erbrechen. Therapie der Gegenwart 1905, Heft 10.

(Literaturangaben)

Kassel, Thiosinamin in der Behandlung von Erkrankungen des Ohres. Zeitschrift für Ohrenheilkunde 1905, Heft 1.

Vohsen, Die Behandlung des Schnupfens der Säuglinge und kleinen Kinder. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 40.

Saxtorph-Stein, Behandlung der Larynxtuberkulose. Hospitalstidende 1905, No. 34 und 35 (Ref. Deutsche Medizinal-Zeitung 1906, No. 24).

Chorenshitzky, Über die Nasentamponade. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1905, No. 1.

Klingmüller, Fortschritte in der Behandlung der Hautkrankheiten. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 29.

Lublinski, Die Schweigetherapie bei der Kehlkopftuberkulose. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 52.

Freund, Über Anaesthesin Ritsert als juckstillendes Mittel. Therapie der Gegenwart 1906, Heft 6.

Reißner, Die schmerzhaften Affektionen der Mundhöhle und ihre Behandlung. Deutsche zahnärztliche Zeitung 1906, No. 121.

Drucker, Neue Anaesthetica in der urologischen Praxis. Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 15.

Avellis, Über Heuschnupfenbehandlung nach eigenen Erfahrungen. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 11.

Bruhn, Anaesthesin. Therapeutische Neuheiten 1908, Heft 2.

Hoffmann, Daueranaesthesie im tuberkulösen Kehlkopf. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 14.

Payr, Der entzündete Hämorrhoidalknoten und seine Behandlung. Medizinische Klinik 1908, No. 18.

Frese, Die Fortschritte der Laryngologie seit den Zeiten Türcks und Czermaks. Medizinische Klinik 1908, No. 16.

Karabinski, Anaesthesin gegen unstillbares Erbrechen einer Schwangeren. Ärztlicher Central-Anzeiger 1909, No. 17.

Ritter-Bier, Experimentelle Untersuchungen über die Sensibilität der Bauchhöhle. Vortrag auf der 38. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, 13.–17. April 1909. Allgemeine Medicinische Central-Zeitung 1909, No. 21.

Pinner und Siegert, Über die weitere Verwendbarkeit des para-Amidobenzoesäureaethylesters und die Präparate Sanevagin und Cocainol-crême. Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 22.

Antipyrinum

(Antipyrin)
(Phenyldimethylpyrazolon).
$C_{11}H_{12}N_2O$

Antipyrin wurde 1883 von Knorr dargestellt und von Filehne zuerst pharmakologisch und klinisch geprüft.

Die Entdeckung der antipyretischen Wirkung des Antipyrins, die dem Arzt die Möglichkeit gab, jede Fiebertemperatur durch ein bei vorsichtiger Dosierung unschädliches Mittel zu beseitigen, gab vielen Klinikern Anlaß sich dieses so bequemen Mittels ohne die nötige Individualisierung schematisch zu bedienen. Eine derartige Methode, Temperaturerhöhungen rücksichtslos und ständig zu bekämpfen, gleichviel auf welcher Ursache sie beruhten, mußte natürlich vielfach zu Mißerfolgen führen, und das Bekanntwerden derselben brachte ein Bestreben in der umgekehrten Richtung hervor, das ebenso weit über das richtige Ziel hinausführte, wie man eben noch in der allgemeinen Anwendung der Fiebermittel gegangen war. Hatte man vorher ausnahmslos jedes Fieber als solches unterdrückt, so wurde es jetzt von vielen Ärzten ebenso ausnahmslos als ein noli me tangere angesehen, als eine absolut notwendige Abwehrmaßregel des Organismus gegen die Gefahren der Infektion. Durch das Steigen der Temperatur über 37° sollte das Optimum für die pathogenen Mikroorganismen überschritten, und diese dadurch geschädigt werden; außerdem wurde angenommen, daß bei der erhöhten Temperatur sich besser Schutzkörper bilden könnten. Experimentell im Tierversuch konnte jedoch nachgewiesen werden, daß eine systematische Antipyrese weder die Bildung von solchen verhindere oder auch nur verringere, noch klinisch das Krankheitsbild ungünstig

gestalte; im Gegenteil waren die dauernd mit Antipyretizis behandelten Tiere entschieden widerstandsfähiger als die ständig fiebernden (Lemaire, Archives internationales de Pharmacodynamie, Vol. V). Auch die Erfahrung am Krankenbett zeigte bald in strenger Sichtung der Indikationen, in welchen Fällen eine medikamentöse Behandlung des Fiebers nützlich, ja unentbehrlich sei. Besonders zwei Gruppen von Indikationen sind es nach den Erfahrungen fast aller bedeutenden Kliniker, bei denen die Darreichung von Antipyretizis nicht umgangen werden kann: Wenn im Laufe einer akuten Infektionskrankheit das Fieber eine Höhe erreicht, die an sich schon lebensgefährlich ist. Wenn die Temperatur über 41° steigt, so ist es häufig nicht mehr möglich, durch kalte Bäder und ähnliches eine genügende Remission zu erreichen. Hier kann man durch Anwendung eines geeigneten Antipyretikums nicht nur dem Kranken subjektiv Erleichterung verschaffen, sondern auch dem Organismus durch die zeitweilige Entfieberung Zeit geben, sich von der Konsumption wieder etwas zu erholen. Ferner kann man bei manchen Erkrankungen, z. B. Typhus abdominalis mit Darmblutungen, kalte Bäder überhaupt nicht anwenden, während die medikamentöse Entfieberung gefahrlos ist. Aber auch bei weniger schweren Fällen wird der praktische Arzt sehr oft von der Kaltwasserbehandlung absehen und zu einem das Fieber beseitigenden Arzneimittel greifen müssen. Nämlich überall da, wo hydrotherapeutische Maßnahmen der äußeren Verhältnisse wegen nur schwer oder gar nicht durchführbar sind, also besonders in der ärmeren Praxis und auf dem Lande.

Absolut unentbehrlich aber sind die Antipyretika bei der Behandlung des chronischen, hektischen Fiebers, also bei den meisten Fällen von Lungentuberkulose. Die hier so gefürchteten nächtlichen Schweißausbrüche werden vermieden, wenn während des Temperaturanstieges, in den Nachmittags- oder frühen Abendstunden, ein langsam wirkendes Antipyretikum gereicht wird. Dieses beeinflußt das Befinden auch noch dadurch sehr günstig, daß infolge des Ausbleibens des abendlichen Fiebers die Patienten gut bei Appetit sind und sich überhaupt subjektiv wohl fühlen; beides sind aber Momente, die bekanntlich gerade bei der Phthisenbehandlung von wesentlicher Bedeutung sind.

Praktisch vielleicht noch wichtiger als ihre antipyretische Wirkung ist die antineuralgische, schmerzstillende Eigen-

schaft der neueren synthetisch dargestellten Antipyretika. Vor der Entdeckung des Antipyrins standen dem Arzte gegen die so häufig teils im Gefolge anderer Erkrankungen, teils idiopathisch auftretenden Neuralgien fast nur das Opium und seine Alkaloide zur Verfügung, deren fortgesetzte Anwendung ja unabwendbar zur Verwüstung des Körpers führt. Der Gebrauch der modernen, gleichzeitig antineuralgisch wirkenden Antipyretika hat uns diese Gefahr vermeiden gelehrt; bei den meisten Fällen von neuralgischen Affektionen gelingt es, wenn nötig, selbst jahrelang die Schmerzen durch vorsichtige Dosierung zu beseitigen, ohne daß der Patient sonst an seinem Körper Schaden erleidet.

Der erste, der Antipyrin an einem großen Krankenmaterial zur Anwendung brachte und es dann auf Grund seiner Erfahrung auf das wärmste empfahl, war Merkel (Nürnberg).

Darstellung. Durch Kondensation von Phenylhydrazin mit Azetessigester erhält man Phenylmethylpyrazolon.

$$C_6H_5 - NH - NH_2 + CH_3 - CO - CH_2 - COOC_2H_5 =$$
$$C_{10}H_{10}N_2O + H_2O + C_2H_5OH.$$

Behandelt man nun das Phenylmethylpyrazolon mit Halogenalkylen, so entsteht nach folgender Gleichung Antipyrin (Phenyldimethylpyrazolon)

$$C_{10}H_{10}N_2O + CH_3J = C_{11}H_{12}N_2O + JH.$$

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Tafelförmige, farblose Kristalle oder kristallinisches Pulver von mildem, bitterem Geschmacke. Schmelzpunkt 110—112°. 1 Teil Antipyrin löst sich in weniger als 1 Teil kaltem Wasser, in etwa 1 Teil Weingeist, 1 Teil Chloroform und in etwa 50 Teilen Äther.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung des Antipyrins (1 : 100) gibt mit Gerbsäurelösung eine reichliche, weiße Fällung. 2 ccm der wässerigen Lösung (1 : 100) werden durch 2 Tropfen rauchender Salpetersäure grün und durch einen nach dem Sieden zugesetzten weiteren Tropfen dieser Säure rot gefärbt. 2 ccm der wässerigen Lösung (1 : 1000) geben mit 1 Tropfen Eisenchloridlösung eine tiefrote Färbung, welche auf Zusatz von 10 Tropfen Schwefelsäure in hellgelb übergeht.

Prüfung. Die wässerige Lösung des Antipyrins (1 + 1) soll neutral reagieren, farblos, klar und frei von scharfem Geschmacke sein und durch Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert werden.

Eine Lösung von 1 g Antipyrin in 5 ccm Wasser soll, mit 3 Tropfen Silbernitratlösung zum Sieden erhitzt, nicht verändert werden.

0,1 g Antipyrin hinterlasse beim Verbrennen keinen wägbaren Rückstand.

Pharmakologisches. Bei gesunden Menschen werden durch Dosen von 1 g und mehr keine Änderungen hervorgebracht, Temperatur und Herz bleiben unbeeinflußt. Die

Fiebertemperatur wird durch Antipyrin prompt zur Norm zurückgebracht, und zwar erfolgt die Entfieberung langsam ohne Schweißausbruch. Die Dauer der Wirkung ist je nach der Schwere der Erkrankung verschieden und schwankt zwischen 8 und 20 Stunden. Der dann eintretende Wiederanstieg der Temperatur vollzieht sich ebenfalls langsam, so daß Schüttelfröste vermieden werden. Von Nebenwirkungen werden in seltenen Fällen Erbrechen und juckende Ekzeme beobachtet. — Besonders bemerkenswert ist, daß auch nach längerem Gebrauch niemals eine Schädigung des Blutes (Methämoglobinbildung) beobachtet worden ist.

Antipyrin kann schon 1 Stunde nach der Einnahme im Urin mit Eisenchlorid oder Jod-Jodkalilösung nachgewiesen werden; es wird also schnell resorbiert. Die Ausscheidung erfolgt in Form einer gepaarten Glykuronsäure.

Indikationen. Als Antipyretikum hat sich Antipyrin bewährt bei vielen akuten Infektionskrankheiten, bei Typhus abdominalis, Pneumonie, Erysipel etc. Gegen akuten Gelenkrheumatismus wirkt es spezifisch selbst in vielen Fällen, in denen die Salizylpräparate versagen. Als Antineuralgikum wird es mit Erfolg angewendet bei allen Formen von primärer Neuralgie, bei den lanzinierenden Schmerzen der Tabiker, bei Neuritis alcoholica und diabetica, bei Migräne; ferner bei Chorea und Epilepsie, bei Dysmenorrhoe, bei Pertussis convulsiva. Als Hämostatikum leistet es gute Dienste bei Epistaxis und Metrorrhagien.

Dosierung. Als Fiebermittel wird Antipyrin am besten nach der ursprünglichen, von Filehne angegebenen Vorschrift verordnet. Danach beträgt die antipyretisch wirksame Dosis für Erwachsene 5—6 g, welche in 3 Portionen (2+2+1 resp. 2 g) mit je einer Stunde Intervall gegeben werden. Bei Kindern genügt 1/[illegible] bis 1/[illegible] der obigen Dosierung. Bei neuralgischen Affektionen wird man meist mit 1—2 g pro die auskommen. Kinder unter 1 Jahre sollen bei Keuchhusten soviel Zentigramme bekommen, als sie Monate alt sind; ältere Kinder soviel Dezigramme als sie Jahre alt sind.

Rezepte.

Indikationen	Verordnung	Indikationen	Verordnung
Rp. (1) Antipyrin . . . . 1,0 D. tal. dos. Nr. X S. Nach Vorschrift 1–2 Pulver zu nehmen.	Erysipel, Influenza, Pneumonie, Typhus, Gelenkrheumatismus, Migräne, Schmerzen der Tabiker, Neuritis alcoholica und diabetica, Chorea, Dysmenorrhoe, Epilepsie, Pertussis convulsiva, Epistaxis, Metrorrhagien.	Rp. (8) Antipyrin . . . . 8,0 Ammon. bromat. 30,0 Stront. bromat. 8,0 Sol. Fowleri . . . 3,0 Sol. corallin. fact. . 90,0 Aqu. dest. . . . ad 600,0 MDS. 3mal tägl. 1 Kaffeelöffel voll in 1 Glas Wasser (Landouzy).	Epilepsie.
Rp. (2) Antipyrin . . . . . 5,0 Aqu. dest. . . . . 300,0 Sir. Aurant. cort. . 25,0 MDS. 1–2stündl. 1 Eßlöffel voll zu nehmen.		Rp. (9) Antipyrin . . . . . 25,0 Aqu. dest. . . . . 50,0 Cocain. muriat. . . 0,25 MDS. Jeden 2. Tag 2 ccm subkutan zu injizieren (Valude).	Sehnervatrophien nach akuten Gehirnerkrankungen.
Rp. (3) Antipyrin . . . 0,5 (–1,0) Vin. Ipekaquan. } āā 25,0 Aqu. dest. . . . } Sir. Aurant. cort. . . 50,0 MDS. 2stündl. 1 Kaffeelöffel voll zu nehmen bei Keuchhusten.		Rp. (10) Magist. Bismut. . . 6,0 Antipyrin . . . 4,0 Eucain . . . . 2,0 M. f. pulv. subtilis DS. Zum Einblasen (Heryng).	Als Insufflation bei tuberkulös. Laryngitis und Pharyngitis.
Rp. (4) Antipyrin Aqu. dest. āā . . . . 5,0 MDS. Zur subkutanen Injektion (1–2 Spritzen).		Rp. (11) Infus. Seneg. 10,0:170,0 Elix. e Succo Liq. Liq. ammon. anis. āā 3,0 Kal. jodat. . . . . . 1,5 Sirup . . . . . ad 200,0 MDS. 4mal tägl. ½ Eßlöffel zu geben (Baldon).	Keuchhusten der Kinder.
Rp. (5) Antipyrin . . . 5,0 Kal. bromat. . . . . 5,0 Extr. Vibern. prunif. fl. liq. . . . . . 15,0 Spirit. Äther . . . . 20,0 Sir. Aurant. cort. . 75,0 MDS. 2–3mal tägl. 1 Eßlöffel voll kurz vor dem Essen.	Bei schmerzhafter Dysmenorrhoe junger Mädchen.	Rp. (12) Antipyrin Chinin. mur. āā . . 0,15 Kal. bromat. . . . 0,8 Sacch. lact. . . . 0,4 M. f. pulv. D. t. d. Nr. X. S. Morg. beim Erwachen und abends vor dem Schlafengehen 1 Pulver zu geben (Baldon).	
Rp. (6) Antipyrin . . . . . 20,0 Aqu. dest. . . . . 60,0 MDS. 2stündl. 1 Teelöffel voll zu nehmen (Allen).	Lumbago.		
Rp. (7) Antipyrin . . . . . 1,5 Aqu. dest. Sir. gummos. āā . . 25,0 MDS. Abends 1 Teelöffel voll zu geben (Fund.).	Urticaria der Kinder.		

Klinisches.

Aus der unendlich großen Zahl der Veröffentlichungen seien folgende erwähnt:

I. Antipyrin als Antipyretikum.

Dr. P. Guttmann (Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 20) hat als erster das Antipyrin im Krankenhause Moabit an 27 hoch fiebernden Kranken geprüft und zwar in je

6 Fällen von *Pneumonia crouposa* und von *Typhus abdominalis*, in je 2 Fällen von *Scarlatina*, von *Febris recurrens*, von *Erysipelas faciei*, in je einem Falle von *Variola*, von *Morbilli*, von *Pleuritis exsudativa*, von *Erysipelas cruris*, von *Phlegmone brachii* und in 4 Fällen von *Phthisis pulmonum*. Die Versuche haben ergeben: Das Antipyrin hat in der Menge von 4–6 g, die man am zweckmäßigsten in 2 bezw. 3 Dosen von je 2 g mit stündlichen Intervallen nehmen läßt, eine sichere und stark antifebrile Wirkung von mindestens 5 Stunden langer, häufig noch längerer Dauer. Die Fiebertemperatur sinkt allmählich und kontinuierlich ab und geht nach Abklingen der Wirkung ebenso langsam ohne Frost wieder in die Höhe. Üble Nebenwirkungen konnte G., trotzdem in einzelnen Fällen Dosen von 4 g auf einmal gegeben wurden, nicht konstatieren. Zu denselben Resultaten kommt Guttmann in einer zweiten Publikation, in der er die an 60 Patienten gewonnenen Erfahrungen bespricht. (Deutsche medizinische Wochenschrift 1884, No. 31.)

Dr. H. Falkenheim (Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 24) prüfte in der Klinik von Naunyn das Antipyrin und konnte auf Grund seiner Versuche die Angaben Filehnes und Guttmanns ihrem vollen Inhalte nach bestätigen. Der Abfall der Temperatur erfolgte allmählich und betrug in der Regel 2–3°.

Dr. C. Rank (Deutsche medizinische Wochenschrift 1884, No. 24) hat das Antipyrin an zahlreichen Patienten mit fieberhaften Affektionen sowohl bei innerlicher Darreichung als auch bei subkutaner Applikation (1–1½ g) versucht. Er kommt zu dem Schlusse, daß Antipyrin bei *Pneumonie, Pleuritis, Typhus, akutem Gelenkrheumatismus, Erysipel* und *Tuberkulose* ein sicher und prompt wirkendes Antipyretikum ohne nennenswerte üble Neben- oder Nachwirkungen ist. Er empfiehlt überall, wo angängig, die subkutane Applikation zu wählen.

Dr. O. Tillmann (Inaugural-Dissertation, Berlin) berichtet aus der Leydenschen Klinik über 50 mit Antipyrin behandelte fieberhafte Affektionen. Besonders günstig waren die Resultate bei *Tuberkulose der Lungen*; hier übt die durch Antipyrin geschaffene Apyrexie einen günstigen Einfluß auf den Verlauf der *Phthise* aus. Bei den Fällen von *Gelenkrheumatismus* verschwanden zugleich mit dem Fieber auch die *Gelenkschmerzen*; dazu waren 5–6–7 g Antipyrin erforderlich.

Dr. Penzoldt und Dr. Sartorius (Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 39) haben Antipyrin besonders bei den *Pneumonien der Kinder* angewendet. Die Autoren kommen zu dem Resultate, daß Antipyrin bei den fieberhaften Erkrankungen der Kinder ein sehr zweckmäßiges Mittel ist, welches auch das Allgemeinbefinden günstig beeinflußt.

Dr. v. Noorden (Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 32) empfiehlt neben Antipyrin zur Vermeidung des stärkeren Schwitzens *Agarizin* zu geben. Mit dieser Modifikation hat sich das Antipyrin in der Gießener Klinik sehr gut bewährt.

Dr. R. Demme (Fortschritte der Medizin 1884, Bd. II, No. 20) hat ebenfalls das Antipyrin in der Kinderpraxis bei den verschiedensten *fieberhaften Affektionen* angewandt und empfiehlt es als zuverlässiges Antipyretikum, das fast immer gut vertragen wird.

Dr. Stern (Pester medizinisch-chirurgische Presse 1885, No. 15) berichtet aus der Korányischen Klinik über Anwendung des Antipyrins bei *Gelenkrheumatismus.* Es bringt die Temperatur zur Norm zurück und beseitigt die *Schmerzen und Gelenkschwellungen*; Rezidive kommen natürlich ebenso wie bei Natrium salicylicum vor.

Dr. Holland (Practitioner, Mai 1885) hat Antipyrin bei *Gelenkrheumatismus* und *Phthise* erprobt. Der Erfolg war ein vorzüglicher.

Dr. A. Fraenkel (Deutsche medizinische Wochenschrift 1886, No. 43) berichtet aus der Leydenschen Klinik über die Behandlung des *Gelenkrheumatismus* mit Antipyrin. Er faßt seine Erfahrungen dahin zusammen, daß es sich wegen der geringen Nebenwirkungen des Antipyrins und der sonstigen Vorzüge in seiner Darreichung empfiehlt, in jedem Falle von *Gelenkrheumatismus* mit seiner Anwendung die Behandlung zu beginnen.

Dr. E. Golebiewski (Berliner klinische Wochenschrift 1886, No. 28) hat Antipyrin in 70 Fällen von *Gelenkrheumatismus* versucht und gelangt zu dem Schlusse, daß der Effekt dem der Salizylsäure gleichzustellen sei.

Dr. J. Comby (La Médecine Moderne, Dezember 1895) betont, daß Antipyrin für die *Kinderpraxis* das ungiftigste von allen ähnlich wirkenden Mitteln ist; besonders gut wirksam ist es beim *Fieber der Tuberkulösen*, ebenso wie bei den *akuten Infektionskrankheiten.*

II. Antipyrin als Antineuralgikum und Antispasmodikum.

Prof. Dr. Germ. Sée (Comptes Rendus 1887, No. 16) berichtet über glänzende, mit Antipyrin erzielte Heilungen bei *rheumatischen Schmerzen, Gicht und Neuralgien.* Unter 14 Fällen von *Kopfschmerzen*, die alle rasch heilten, waren 6 mit alter *Migräne*; diese verschwand nach 2 g Antipyrin. In 18 Fällen von verschiedenen *Neuralgien* verloren sich die Schmerzen sehr bald. Ebenso gut war die Wirkung des Antipyrins *bei den lanzinierenden Schmerzen der Tabiker.* Auch mehrere Fälle von *Angina pectoris* bei *Herzaffektion* hat Autor mit Antipyrin behandelt: die Schmerzen wurden prompt beseitigt. Besonders bemerkenswert sind 7 Fälle von *Neuralgie des Trigeminus*, die seit 12—18 Jahren bestanden, und bei denen Morphin und andere Mittel vergeblich versucht worden waren.

Prof. Dr. Mendel (Therapeutische Monatshefte 1887, No. 7) hat Antipyrin bei *verschiedenen nervösen Affektionen* angewandt. Bei *Migräne* kürzt Antipyrin den einzelnen Anfall ab, und die Zahl der Anfälle nimmt ab. Sehr gut werden auch *Neuralgien des Trigeminus*, des *Nervus occipitalis*, und *Ischias* beeinflußt.

Prof. Dr. Robin (Gazette des Hôpitaux 1899, No. 1) empfiehlt für den *Migräneanfall* folgendes Pulver: Antipyrin. 0,5, Kal. brom. 0,5, Cocain. mur. 0,01, Coffein. 0,02, Paulin. sorb. pulv. 0,3.

Dr. Kühn (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1898, No. 20) brachte zwei Fälle von hartnäckiger *Ischias* durch *Injektion von Antipyrin* zur Heilung. Er stach mit einer langen Pravazschen Spritze in die Mitte zwischen Tuber ischii und Trochanter maior etwas unterhalb der Verbindungslinie dieser beiden Punkte senkrecht in die Muskulatur ein und injizierte mehrmals täglich 1 Spritze der Lösung von Antipyrin und Wasser āā. Schon nach den ersten Injektionen

trat, ebenso wie in noch 2 weiteren Fällen, Linderung und dann vollständige Heilung ein.

Dr. Chouppe (Société de Biologie, 19. November 1887) verwendete Antipyrin mit sehr gutem Erfolge bei *Dysmenorrhoe* und gegen die *schmerzhaften Uteruskontraktionen bei einem Myom.*

Dr. Mairet u. Dr. Combemale (Gazette Hebdomadaire 1888, No. 51) haben Antipyrin bei *Psychosen* als Hypnotikum geprüft. Sie haben damit gute Erfolge beim *Delirium tremens* und bei *den epileptischen Psychosen* erzielt. Bei diesen führt Antipyrin einen langen, ruhigen Schlaf herbei. Die Verfasser sahen trotz längerer Anwendung hoher Dosen nie eine toxische Wirkung.

Dr. Lemoine (Gazette Médicale de Paris 1887, No. 52) empfiehlt Antipyrin für die Formen der *Epilepsie, die mit Menstruationsstörungen* zusammenhängen und ferner für solche Epileptiker, die zugleich an *Migräne* leiden. Hier verschwanden die Anfälle zum Teil vollständig oder wurden doch viel seltener. Auch bei *epileptischen Psychosen* hat sich ihm Antipyrin gut bewährt.

Dr. Kronfeld (Wiener medizinische Wochenschrift 1892, No. 48) konnte Antipyrin in einer größeren Versuchsreihe bei mannigfaltigen Krampfzuständen, *genuiner Epilepsie, Hystero-Epilepsie, Chorea* mit Erfolg zur Anwendung bringen. Er bestätigt die bereits früher von vielen Autoren betonte Wirksamkeit des Antipyrins bei diesen Krankheiten durchaus. Manchmal blieben schon nach wenigen Grammen die Anfälle ganz aus. Verfasser führt dieses Resultat auf eine Einwirkung des Antipyrins auf die Zirkulation zurück.

Dr. Comby und Dr. Sevestre (Société Médicale des Hôpitaux, Paris, Sitzung vom 30. Mai und 6. Juni 1902) empfehlen ebenfalls für *Chorea* neben Arsenik die ausgedehnte Anwendung von Antipyrin (0,5 g pro Lebensjahr des Kindes).

Prof. Dr. Legroux (Bulletin de l'Académie de Médecine, 27. Dezember 1887) heilte mit Antipyrin 6 Fälle von *Chorea* sehr rasch. Bei einem Falle trat die Heilung schon nach 6 Tagen ein. Er gab täglich 3 g Antipyrin.

Dr. F. v. Küster (Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1905, No. 18) erzielte bei der Behandlung von *Gesichtsneuralgien und Ischias mit Antipyrininjektionen* günstige Erfolge.

Er palpiert den Nervus ischiadicus möglichst hoch oben bei seinem Austritt aus dem Foramen ischiadicum maj. in Bauchlage des Patienten und injiziert in den Nerv mittels einer durch Kochen sterilisierten und noch warmen Pravazspritze (mit genügend langer Nadel) 1 ccm einer 50%igen, körperwarmen Antipyrinlösung. Diese Injektionen wiederholt er, je nach Schwere des Falles, in achttägigen Intervallen 3—5 mal.

Bei *Gesichtsneuralgien* gilt es zuerst denjenigen Ast des Trigeminus aufzufinden, der die Störung verursacht, worauf man in den sogenannten Schmerzpunkt, d. h. diejenige Stelle, wo der Nerv aus der Tiefe heraustritt und am schmerzhaftesten ist, 0,2—0,3 ccm der oben erwähnten Antipyrinlösung unter denselben Bedingungen injiziert.

Die nach den Einspritzungen auftretenden Schmerzen, oder eine zirkumskripte, bald verblassende Rötung sind belanglos. Manchmal tritt Heilung erst 2—4 Wochen nach beendeter Behandlung auf. Irgendwelche Intoxikationen hat Autor nie beobachtet.

III. Antipyrin als Hämostatikum.

Prof. Huchard und Hénocque (Union Médicale No. 169, 172, und Société de Thérapeutique, 11. Januar 1888) waren die ersten, die auf die *hämostatische Wirkung des Antipyrins* aufmerksam machten; sie fanden, daß der hämostatische Effekt der Antipyrinlösungen mehr als doppelt so stark ist als der einer gleich konzentrierten Eisenchloridlösung.

Rendu (Riforma Medica, Januar 1899) benutzte bei häufigem *Nasenbluten* folgendes Schnupfpulver mit gutem Erfolge: Antipyrin. 0,5, Acid. tannic. 1,0, Sacchar. alb. ad 10,0.

Prof. Dr. Park (The Medical News, 15. und 22. Dezember 1894) hat ebenfalls die Mischung von Antipyrin und Tannin bei *Nasenblutungen* erprobt und schreibt dieser Kombination „*sozusagen* ideale styptische Eigenschaften zu". Man mischt nach ihm Antipyrin und Tanninlösung und taucht einen Wattetampon in die als Niederschlag entstehende gummöse

Masse. Der Tampon haftet fest an der Wunde und wird dort gelassen, bis er von selbst abfällt.

Dr. Bosse (Berliner klinische Wochenschrift 1886, No. 33) wendete in einem Falle von *Ulcus cruris wegen Arrosion einer Vene und starker Blutung* Antipyrin in Pulverform an. Nach 3tägigem Liegen des mit dem Pulver bedeckten Wattebausches war die Wunde mit schönen, kräftigen Granulationen bedeckt.

Dr. H. Ostermann (Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 13) bespricht die Anwendung des Antipyrins bei *Gebärmutterblutungen*. Er erhitzt zu diesem Zwecke ein Gemisch von Antipyrin und Salol bis zum Flüssigwerden, taucht ein mit Watte umwickeltes Aluminiumstäbchen in die Flüssigkeit und wischt (nach vorausgegangener Reinigung von Portio und Cervix) die Innenfläche des Uterus damit aus. Verfasser hat in dieser Weise Fälle von komplizierter *Endometritis, Blutungen nach der Geburt, klimakterischen Blutungen, Blutungen nach Adnexoperationen* behandelt. In einem Viertel der Fälle war der Behandlung eine Abrasio uteri vorausgegangen, die aber die Blutungen nicht hatte beseitigen können. Die Behandlung bewährte sich ihm in fast allen Fällen, ja bei einer Anzahl von ihnen genügte eine einmalige Anwendung, um *langdauernde Blutungen* zum Verschwinden zu bringen.

IV. Antipyrin zur Behandlung von Urogenitalaffektionen.

Dr. M. Watier (Gazette des Hôpitaux de Toulouse, November 1892) empfiehlt zur Behandlung der *Gonorrhoe* folgende Lösung, die sich ihm sehr bewährte: Sublimat. 0,1, Antipyrin. 10,0, Aqu. dest. 1000,0; 3–4 mal täglich in die Harnröhre zu injizieren und eine halbe Stunde darin zu lassen.

Dr. Brik (Therapeutische Blätter, 30. April 1893) hat Antipyrin bei verschiedenen Krankheiten in der urologischen Praxis angewendet. Er sah guten Erfolg bei gewissen *Neurosen des Harnapparates, bei Diabetes insipidus* und ähnlichen. Sehr gut bewährte es sich als Analgetikum bei *nervöser Nephralgie*, aber auch bei allen *schmerzhaften Organaffektionen des Nierenbeckens, der Harnleiter, bei Entzündung, Fremdkörpern usw.* Auch

bei den *Neurosen der Blase, des Blasenhalses* und *der Prostata* ist die beruhigende Wirkung des Antipyrins wiederholt beobachtet worden. Besonders günstig waren die Erfolge bei *Prostataerkrankungen;* hier sind vor allem *Klysmen* von 0,6 – 2,0 g auf 60 g Wasser sehr zu empfehlen. Auch zu Blaseninjektionen hat Verfasser das Antipyrin angewandt, indem er nach Auswaschen der Blase 20 – 30 g einer 2%igen Lösung in der Blase zurückließ.

Dr. Vigneron (Annales des Maladies des Organes Génito-Urinaires 1894, No. 5) macht *Blasenausspülungen* in folgender Weise: Vor Einbringung des eigentlichen Medikamentes, z. B. einer verdünnten Silbernitratlösung, spritzt er 100 ccm der halbprozentigen Antipyrinlösung ein und läßt sie 10 – 15 Minuten in der Blase. Dann folgt die Ausspülung, und nach deren Beendigung werden nochmals 100 – 150 ccm der genannten Antipyrinlösung in die Blase gebracht und dort gelassen.

Dr. M. E. Guiard (Annales des Maladies des Organes Génito-Urinaires, September 1901) empfiehlt die Anwendung des Antipyrins *per rectum* in den verschiedenen Stadien der *Prostatahypertrophie.* In der ersten aseptischen Periode des Prostatismus lindert diese Medikation fast immer die nächtlichen Druckschmerzen, besonders wenn man dem Klystier 6 – 8 Tropfen Opium zusetzt. Ist der *Prostatismus* bereits *mit schmerzhafter Cystitis* verbunden, so bringen jene Klystiere mit einem Zusatze von 12 – 18 Tropfen Opium schneller und besser Erleichterung hervor, als die üblichen Zäpfchen mit Morphin, Kokain, Atropin. Bei dieser Anwendungsweise des Antipyrins zeitigen selbst lange Zeit hindurch gereichte hohe Dosen keine Unzuträglichkeiten. So hat ein Patient seit 3 Jahren täglich bis zu 6 g Antipyrin bekommen, ohne daß jemals Nebenwirkungen auftraten, trotzdem er an chronischer Nephritis litt. – Verfasser empfiehlt 1 – 1,5 g Antipyrin auf 20 ccm Wasser zu nehmen.

Dr. O. Zuckerkandl (Ärztliche Central-Zeitung, Wien 1901) hat, um die Blase *bei einem hohen Blasenschnitt* toleranter gegen Dehnung und Zerrung zu machen, vor der Operation eine Lösung von Antipyrin *rektal appliziert;* die Operation wurde unter Schleichscher Infiltrationsanästhesie ausgeführt. Dieses Verfahren hat sich ihm gut bewährt. Die mühselige Extraktion

eines großen Steines bei einem 84jährigen Patienten, die Ausräumung der kleinen Konkremente, die in Divertikeln saßen, konnte schmerzlos durchgeführt werden.

Dr. Emödi (Budapester Ärztliche Zeitung, Juni 1903) wandte das Antipyrin in Form von Spülungen mit ganz vorzüglichem Erfolge bei schmerzhaften *Blasenleiden* an, besonders bei *Tuberkulose der Blase* und *der Pars posterior der Harnröhre.* Er verordnet 30—50—80 ccm einer 1—2—3%igen Lösung.

Dr. Felix Schlagintweit (Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der praktischen Medizin 1907, No. 4) weist auf die Wichtigkeit hin, bei einer *Cystitis* zuerst die Ursache derselben (Striktur, Steine, eiternde Niere usw.) zu entfernen, ehe man mit der Therapie beginnt. Sind akute Erscheinungen vorhanden, *Harndrang, exzessiver Schmerz* oder gar *Fieber,* so verordnet er, neben interner Darreichung von Teeabkochungen, täglich ein bis zwei Klystiere aus Antipyrin 2:10 mit 10—20 g Tinct. thebaic., die er mittels einer Oidtmannschen Spritze applizieren läßt.

V. Antipyrin bei Asthma.

Prof. Dr. Kraus (Therapie der Gegenwart, September 1900) empfiehlt zur *Bekämpfung des asthmatischen Anfalles* angelegentlich die Anwendung von Antipyrin und Koffein in der Einzeldosis von 0,2 g Coffein. natrio. salicyl. + 0,8 g Antipyrin. Dieses Gemenge, im Beginn des Anfalls einmal, nur bei schweren Attacken zweimal gegeben, bewirkt, daß der Patient sich nach kurzer Zeit von der *Dyspnoe* befreit fühlt. Die Mischung wirkt bei reinen Fällen von Bronchialasthma ebenso prompt wie Morphin oder Chloralhydrat. Auch die Pinselung der Nasenschleimhaut mit starken Kokainlösungen ist entbehrlich, wenn man diese Mischung gebraucht. Das „idiopathische" Bronchialasthma, die reflektorische Form, auch diejenigen Typen, wo bei sonst normalem Zustande der oberen Luftwege die Attacke mit vasomotorischen (sekretorischen) Erscheinungen von seiten der Nase usw. beginnt, denen der Erstickungsanfall folgt, kurz alle Formen, bei denen ein tonischer Spasmus der Bronchialmuskeln in den Krisen vorherrscht, geben die Hauptindikationen ab. Aber auch in Fällen von chronischem Bronchialasthma hat sich das Mittel bewährt.

VI. Antipyrin bei Keuchhusten.

Dr. Windelband (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1887, Bd. I) empfiehlt Antipyrin als Ersatzmittel für Chinin bei *Keuchhusten*.

Dr. Demuth (Therapeutische Monatshefte 1886, No. 5) wandte das Antipyrin bei *Keuchhusten* in der Dosis von 0,1 g pro Lebensjahr 3–4mal täglich an. Der Erfolg war ein guter, da die Anfälle milder wurden und an Zahl abnahmen. Unangenehme Nebenwirkungen hat er nicht beobachtet.

Dr. Sonnenberger (Deutsche medizinische Wochenschrift 1887, No. 14) berichtet über 70 mit Antipyrin behandelte Fälle von *Keuchhusten*. Wurde das Mittel bald nach Beginn der Erkrankung gegeben, so dauerte diese nicht länger als 3–5 Wochen. Bei späterer Anwendung wurden die einzelnen Anfälle gemildert und die Krankheit verlief besser.

Dr. Eschle (Therapeutische Monatshefte 1895, No. 5) gibt beim *Keuchhusten* seit vielen Jahren mit bestem Erfolge eine Kombination von Belladonna mit Antipyrin. Pro Lebensjahr des Kindes wendet er 0,05 g Folia Belladonnae (im Infus) und die doppelte Dosis Antipyrin an.

Dr. Unruh (Jahrbuch für Kinderheilkunde, Bd. 36, I u. II) empfiehlt zur Behandlung des *Keuchhustens* außer Chinin vor allem das Antipyrin, das er als das sicherste und ungiftigste Mittel bezeichnet. Er gibt 3–4 Teelöffel der 3–5%igen Lösung pro Tag.

H. Nethersole Fletcher (The Practitioner 1907, No. 466). Während einer *Keuchhusten-Epidemie* behandelte F. in der Klinik eine große Anzahl von Kindern mit Antipyrin, welches unzweifelhaft vor allen übrigen Mitteln, die angewendet wurden, die besten Dienste leistete. Wenngleich die Krankheit hierdurch auch nicht zum sofortigen Stillstand gebracht wurde, so hat doch das Antipyrin die paroxysmalen Anfälle und das Erbrechen in markanter Weise günstig beeinflußt und sich geradezu als Spezifikum bewährt. Die Folge war eine wohltätige Nachtruhe, gebesserte Nahrungsaufnahme und somit Hebung des Allgemeinbefindens. Dosis 0,06–0,18 g

alle 4—6 Stunden. In drei Fällen von *Pavor nocturnus*, teilweise begleitet von *Enuresis*, war der Erfolg geradezu überraschend günstig. Er verabreichte jeweils 0,12 g bei zirka 10jährigen Kindern.

Geh. San. Rat Dr. Senftleben (Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 2) führt in einem Aufsatze zur Therapie des Keuchhustens folgendes aus:

Durch Chinin, noch viel sicherer aber durch Antipyrin, kann man in der großen Mehrzahl der Fälle den *Keuchhusten* in verhältnismäßig kurzer Zeit heilen, zum mindesten aber die Qualen und Gefahren, besonders des konvulsiven Stadiums, auf ein Minimum reduzieren. Es kommt nur darauf an, daß das Medikament auch wirklich regelmäßig zur Resorption und dadurch zur Wirkung gebracht wird. Dies gelingt aber bei Darreichung per os nicht, sondern per anum.

Bis zu 6 Jahren erhalten die Kinder dreimal täglich so viele Dezigramme als sie Jahre alt sind; von 7—12 Jahren dreimal täglich 0,75 g, über 12 Jahre dreimal täglich 1 g.

Das Pulver wird in 25 g gut lauwarmen Wassers aufgelöst und *per anum* injiziert. Zur Injektion benutzt man am besten ein 10—12 cm langes, mit abgerundeter Spitze versehenes Gummirohr, in dessen äußeres Ende die Hartkautschukspitze einer 25—30 g haltenden Glasspritze festgeklemmt wird.

Die Einspritzungen werden früh, mittags und abends gemacht; früh am besten bald nach dem Stuhlgang, eventuell noch einer Reinigungseinspritzung. S. läßt sie 10 Tage hintereinander wiederholen. Alsdann wird eine Pause von 8 Tagen gemacht und, falls die Hustenanfälle nach Zahl und Heftigkeit wieder nennenswert zunehmen sollten, nochmals 8 Tage hintereinander injiziert. Nach diesen zwei Serien ist der Keuchhusten meist so gut wie beseitigt. Leichtere, seltenere Hustenanfälle bleiben öfters noch längere Zeit bestehen, sind dann aber ohne Bedeutung. Fünf Tage nach dem Beginn der Einspritzungen, oft schon früher, ist ein ganz erheblicher Nachlaß der Anfälle sowohl in bezug auf Zahl wie in bezug auf Heftigkeit festzustellen. Um eine genaue Kontrolle darüber zu haben, läßt S. während der Behandlung über die Zahl der innerhalb 24 Stunden auftretenden Hustenanfälle eine Liste führen. Der daraus vom 3. bis 5. Tage an zahlenmäßig zu konstatierende Nachlaß der quälenden Krankheits-

erscheinungen befriedigt die Angehörigen zu allermeist so, daß sie die getroffenen Anordnungen gern und pünktlich befolgen.

Nicht selten gelingt es auf diese Weise, bei in zweiter oder dritter Reihe erkrankten Geschwistern, wenn man bald bei Beginn des prodromalen Hustens mit den Antipyrininjektionen beginnt, die typischen Keuchhustenanfälle gewissermaßen im Keime zu unterdrücken.

VII. Antipyrin bei Diarrhoe der Kinder.

Dr. Ardin (Montpellier Médical 1897, No. 42) verordnete Antipyrin mit gutem Erfolge gegen *Diarrhoe* in Klystierform.

Dr. Comby (La Médecine Moderne, Dezember 1895) hat Antipyrin gegen die *Diarrhoe der Kinder* angewendet; der Erfolg war ein prompter.

Dr. Rousseau (La France Médicale, 26. April 1895) gab Antipyrin in mehr als 500 Fällen von *infantiler Diarrhoe*. Ebenso wie die Darmkatarrhe infolge unzweckmäßiger Ernährung, werden auch die reflektorischen Diarrhöen bei der Dentition sehr günstig beeinflußt.

VIII. Antipyrin bei Diabetes.

Dr. Gönner (Correspondenz-Blatt für Schweizer Ärzte 1887, No. 19) hat nach dem Vorgange von G. Sée einen Fall von *Diabetes* mit Antipyrin (3,0 g pro die) behandelt. Nach 9 g war die Trommersche Probe nicht mehr deutlich, und nach 10 Tagen war Zucker nicht mehr nachzuweisen.

Dr. Malbec (Gazette Médicale Belge, 10. April 1902) empfiehlt gegen *Diabetes* 8 Tage lang vor den beiden Hauptmahlzeiten folgendes Pulver zu nehmen: Antipyrin. 1,0, Natr. bicarb. 1,5. Dann 8 Tage lang vor jeder Mahlzeit eine Pille mit Extract. Valerian. 0,2, Extract. Belladonn. 0,01, Strychnin. arsenicos. 0,001.

IX. Antipyrin bei verschiedenen Krankheiten.

Dr. E. Hirtz (Journal de Médecine et de Chirurgie Pratique, 10. August 1902) empfiehlt für Anfälle von *Cholelithiasis* folgen-

des Rezept: Antipyrin. 2,0, Sir. codein. 50,0, Aqu. chloroformii 125,0.

Dr. Dewis (Le Bulletin Médical, Januar 1893) verordnete Antipyrin mit gutem Erfolge bei *Bleikolik.*

Dr. Guérin und Conoy (Semaine Médicale, 8. Oktober 1902) empfehlen für die Fälle von *Malaria* mit hartnäckigem Milztumor subkutane Injektionen von Solut. Fowleri, kombiniert mit Antipyrin. Sie injizieren zu diesem Zwecke 1 ccm einer 10%igen Antipyrinlösung mit 6 Tropfen Solut. Fowleri.

Dr. E. Ossian-Bonnet (Académie des Sciences, 21. November 1887): Antipyrin beseitigt in Dosen von 1,5 g innerhalb 10 Minuten alle Erscheinungen der *Seekrankheit.* Wird das Mittel per os nicht vertragen, so kann man es subkutan geben.

Prof. Dr. M. Einhorn (Berliner klinische Wochenschrift 1899, S. 867) empfiehlt bei *Ulcus ventriculi* die lokale Applikation von Antipyrin auf die Schleimhaut des Magens mit Hilfe des von ihm angegebenen Pulverbläsers.

Dr. E. B. Gleason (New York Medical Journal, 29. Oktober 1892) hat Antipyrin mit Vorteil bei verschiedenen Affektionen der oberen Luftwege, *Coryza, Rhinitis hypertrophica, Angina follicularis, chronischer Laryngitis* angewendet; hier gebrauchte er meist das pulverförmige Antipyrin. Auch bei *tuberkulöser* und *luetischer Laryngitis* und *Pharyngitis* erwies sich Antipyrin in 25%iger Lösung als nützlich.

Dr. Alfred Martinet (La Presse Médicale 1904, No. 11, 99, 101) gibt in mehreren eingehenden Arbeiten das Resultat seiner Studien über pharmakodynamische Eigenschaften des Antipyrins bekannt und lobt dasselbe außerordentlich:

1. als Analgetikum ersten Ranges bei *Erkrankungen neuralgischen Charakters.*

2. als Antispasmodikum, besonders in einer Reihe von *Kinderkrankheiten.*

3. als krampfwidriges Mittel und, wegen seiner günstigen Beeinflussung der trophischen Nerven, als *Antidiabetikum.*

4. zufolge seiner lokalen, vasokonstriktorischen Eigenschaften als wertvolles *Hämostatikum*, zumal es gleichzeitig auch antiseptische und analgetische Wirkungen entfaltet.

5. zufolge seiner antipyretischen Kraft als ganz wundervolles *Fiebermittel*, besonders bei Kindern. Bei diesen wirkt es unbedingt zuverlässig, ohne ein Wiederansteigen der Temperatur oder unangenehme Nebenwirkungen zum Gefolge zu haben.

Dr. M. Richard-Lesay (Le Nord Médical 1908, No. 329) bestätigt an Hand von 25 Fällen die abortive Wirkung des Antipyrins bei *Variola*, über die er bereits vor einigen Jahren in gleichgünstiger Weise berichtet hatte. Grundbedingung ist absolute Diät in den ersten vier bis fünf Tagen, deren Nichtinnehaltung die Wirkung des Antipyrins sehr beeinträchtigt. Kindern gibt der Autor zweistündlich, resp. 7—8 mal täglich, auch des Nachts, halb soviel Dezigramme als sie Jahre alt sind. Wenn deutliche Besserung eingetreten ist, braucht die Nachtruhe nicht mehr gestört zu werden. Wird die Darreichung per os nicht gut vertragen, so gibt man Antipyrin per rectum. Die Dosis für Erwachsene wird nach der Konstitution des Patienten bemessen und zwar vergleichsweise 1,2 g für Personen von 60 kg Gewicht.

Kindern gibt Richard-Lesay als diuretisches und diaphoretisches Mittel gleichzeitig Ammon. acetic. und zwar doppelt so viel Gramme als Antipyrin. Bei Erwachsenen läßt sich letzteres pro 1 g mit 0,05 g Koffein kombinieren, wenn es gilt, die Herztätigkeit zu kräftigen. Diese Behandlung der *Variola* ist eine recht einfache, und der Kranke wird nie irgendwelche unangenehme Erscheinungen von seiten des Medikaments zu befürchten haben, da Antipyrin schnell wieder aus dem Körper ausgeschieden wird und niemals auch nur den geringsten schädigenden Einfluß auf die Nieren ausübt. Es ist, sagt Verfasser, das einzige Mittel, das die Entwicklung dieser entsetzlichen Krankheit zu hemmen oder die schon bestehenden Eruptionen zurückzubilden vermag, ohne dabei die gefürchteten Narben entstehen zu lassen, vor denen sich der Patient fast gerade so fürchtet wie vor dem eventuellen Tode.

Gleichzeitig wird die Kontagiosität des Kranken in hohem Maße herabgesetzt.

Literaturauszug über Antipyrin.

Filehne, Über das Antipyrin, ein neues Antipyretikum. Zeitschrift für klinische Medizin. Bd. VII, Heft 6.

May, Antipyrin. Das neuste Antipyretikum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1884, No. 24—26.

Busch, Zur antifebrilen Wirkung des Antipyrins. Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 27.

Müller, Beobachtungen über Antipyrin. Centralblatt für klinische Medizin 1884, No. 36.

Meißen, Über Antipyrin bei Phthise. Deutsche medizinische Wochenschrift 1884, No. 31.

Erb, Ärztliche Mitteilungen aus Baden 1884, Seite 105.

Reihlen, Über Antipyrin. Deutsches Archiv für klinische Medizin. Bd. 38, Heft 6.

Umbach, Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. XXI.

Guttmann, Über die Wirkung des Antipyrins. Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 20.

Rank, Über den therapeutischen Wert des Antipyrins. Deutsche medizinische Wochenschrift 1884, No. 24.

Falkenheim, Zur Wirkung des Antipyrins. Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 24.

Penzoldt und **Sartorius,** Antipyrin in der Kinderpraxis. Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 30.

v. Noorden, Zur Wirkung des Antipyrins. Berliner klinische Wochenschrift 1884, No. 32.

Tilmann, Antipyrin, das neueste Antipyretikum. Dissertation Berlin.

Demme, Physiologische und therapeutische Beiträge zur Kenntnis des Antipyrins. Fortschritte der Medizin 1884, No. 20/21.

Neumann, Antipyrin bei akutem Gelenkrheumatismus. Berliner klinische Wochenschrift 1885, No. 37.

Stern, Therapeutische Versuche. Pester medizinische Presse 1885, No. 15.

Holland, Practitioner, May 1885.

Bungeroth, Beobachtungen über das Antipyrin bei infektiösen Erkrankungen der Kinder. Charité Annalen 1886.

Haas, Antipyrinbehandlung bei Typhus exanthematicus. Prager medizinische Wochenschrift 1886, No. 49—48.

Fraenkel, Deutsche medizinische Wochenschrift 1886, No. 43.

Golebiowsky, Über die Wirkung von Antipyrin bei Gelenkrheumatismus. Berliner klinische Wochenschrift 1886, No. 28.

Bosse, Antipyrin, ein Beförderungsmittel der Granulationsbildung bei atonischen Unterschenkelgeschwüren. Berliner klinische Wochenschrift 1886, No. 33.

Demuth, Antipyrin bei Keuchhusten. Therapeutische Monatshefte 1886, No. 5.

Martius, Münchener medizinische Wochenschrift 1887, No. 2.

Skarshevski, Über Antipyrin überhaupt und über längeren Gebrauch desselben bei Schwindsüchtigen. Petersburger medizinische Wochenschrift 1887, No. 1.

Lépine, Sur le traitement de la fièvre typhoïde. Semaine Médicale, 21 décembre 1887.

Legroux, Guérison rapide de la chorée par l'antipyrine. Bulletin de l'Académie de Médecine, 27 décembre 1887.

Dupuy, Antipyrin gegen die Seekrankheit. Le Progrès Médical 1887, No. 48.

Friedländer, Antipyrin in der Kinderpraxis. Therapeutische Monatshefte 1887, Bd. VIII.

Hirsch, Über subkutane Antipyrininjektionen. Berliner klinische Wochenschrift 1887, No. 46.

Sée, L'Antipyrine. Monographie, Paris 1887.

Mendel, Antipyrin bei nervösen Affektionen. Therapeutische Monatshefte 1887, No. 7.

Chouppe, Société de Biologie, 29 novembre 1887.

Lemoine, Gazette Médicale de Paris 1887, No. 52.

Windelband, Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1887, Bd. I.

Sonnenberger, Die spezifische Behandlung des Keuchhustens mit Dr. Knorr's Antipyrin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1887, No. 14 und Therapeutische Monatshefte 1888.

Gönner, Correspondenz-Blatt für Schweizer Ärzte 1887, No. 19.

Ossian-Bonnet, Académie des Sciences, 21 novembre 1887.

Mairet et Combemale, Gazette Hebdomadaire 1888, No. 51.

Huchard et Hénocque, Union Médicale 1888, No. 169.

Lilienfeld, Antipyrin gegen Chorea. Therapeutische Monatshefte 1888 Heft VII.

Grün, Antipyrin in Chorea. Lancet 21. January 1888.

Brayton, Antipyrin gegen Schlaflosigkeit. Wiener medizinische Presse 1888, No. 8.

Hinkel, Die Anwendung des Antipyrins bei Erkrankungen der Nasenschleimhaut. Therapeutische Monatshefte 1889, Seite 181.

Roger, Behandlung des akuten und subakuten Gelenkrheumatismus mit Antipyrin. Inaugural-Dissertation, Paris 1891.

Kronfeld, Zur Antipyrinwirkung. Wiener medizinische Wochenschrift 1892, No. 48.

Watier, Gazette des Hôpitaux de Toulouse, novembre 1892.

Gleason. Antipyrine as a local application in inflammation of the mucous membrane of the upper respiratory tract. New York Medical Journal 1892, Oct. 29.

Brik, Antipyrin in der urologischen Praxis. Therapeutische Blätter 30. April 1893.

Unruh, Die Behandlung des Keuchhustens. Jahrbuch für Kinderheilkunde 36, I u. II.

Dewis, Le Bulletin Médical, janvier 1893.

Neumann, Das Antipyrin als lokales Anästhetikum des Rachens und des Kehlkopfes. Pester medizinisch-chirurgische Presse 1893, No. 3.

Park, The Medical News 15. and 22. December 1894.

Vigneron, Annales de Maladies des Organes Génito-Urinaires 1894, No. 5.

Comby, L'Antipyrine en Thérapeutique Infantile. La Médecine Moderne 1895, No. 97.

Landouzy, La Presse Médicale, 14 décembre 1895.

Eschle, Therapeutische Monatshefte 1896, No. 5.

Rousseau, La France Médicale, 26 avril 1895.

Fieux, Antipyrine et Lactation. Bulletin Médical 1897, No. 71.

Ardin, Antipyrin als Klystier bei Diarrhoe. Ref.: Therapeutische Monatshefte 1898, Seite 226.

Kühn, Über die Anwendung von Antipyrin bei Ischias. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1898, No. 20.

Landouzy, L'Épidémie d'Influenza, Antipyrine et Quinine. La Presse Médicale 1898, No. 10.

Robin, Traitement de la migraine. Ref.: Gazette des Hôpitaux 1899, No. 1.

Rendu, Riforma Medica, Gennaio 1899.

Einhorn, Ein Pulverbläser für den Magen. Berliner klinische Wochenschrift 25. September 1899.

Ostermann, Zur Behandlung der Gebärmutterblutungen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 13.

Kraus, Therapie der Gegenwart 1900, Heft IX.

Guiard, Les petits lavements à base d'antipyrine et de laudanum chez les prostatiques. Annales des Maladies des Organes Génito-urinaires, septembre 1901.

Zuckerkandl, Entfernung eines Blasensteines mittelst sectio alta unter Schleich'scher Lokalanästhesie mit rektaler Applikation von Antipyrin kombiniert. Ärztliche Central-Zeitung 1901, No. 6.

Comby et Sevestre, Société Médicale des Hôpitaux de Paris. Séance du 30 mai und 6 juin 1902.

Malbec, Diabète nerveux. Gazette Médicale Belge 1902, No. 28.

Hirtz, Traitement médical de la lithiase biliaire. Journal de Médecine et de Chirurgie Pratiques, 10 août 1902.

Guérinet Conoy, Semaine Médicale, 8 octobre 1902.

Emödi, Budapesti Orvosi Ujság, Juni 1903.

Martinet, Pharmacodynamie de l'Antipyrine et comment il faut administrer l'antipyrine. La Presse Médicale 1904, No. 11, 32, 99, 101.

v. Kuester, Die Technik der Antipyrininjektion bei Gesichtsneuralgien und Ischias. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1905, No. 18.

Schlagintweit, Über Cystitis. Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der praktischen Medizin 1907, Heft 7.

Fletcher, Das Antipyrin als Sedativum bei verschiedenen Erkrankungen im Kindesalter. Ref.: Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1907, No. 16.

Lessy, L'Analgésine dans le traitement de la variole. Le Nord Médical 1908, No. 329.

Senftleben, Zur Therapie des Keuchhustens. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 2.

Antipyrinum salicylicum

(Antipyrinsalizylat).

$C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_7H_6O_3$.

Die Verbindung des Antipyrins mit der Salizylsäure hat sich besonders bei Influenza und Muskelrheumatismus gut bewährt. Auch in vielen Fällen von Dysmenorrhoe ist das Antipyrinsalizylat mit gutem Erfolge angewendet worden. Es muß, um antipyretisch zu wirken, ungefähr in doppelt so großen Dosen wie das Antipyrin gegeben werden.

Darstellung. Salizylsaures Antipyrin wird durch direkte Vereinigung der Komponenten erhalten.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, grobkristallinisches Pulver oder sechsseitige Tafeln von schwach süßlichem Geschmacke, in etwa 200 Teilen kaltem, in 40 Teilen siedendem Wasser, leicht in Weingeist, weniger leicht in Äther löslich. Schmelzpunkt 91—92°.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung des salizylsauren Antipyrins (1 : 200) wird durch Gerbsäurelösung weiß getrübt und auf Zusatz einiger Tropfen rauchender Salpetersäure grün gefärbt. 10 ccm dieser Lösung (1 : 200) werden durch einen Tropfen Eisenchloridlösung tiefrot gefärbt, bei starkem Verdünnen mit Wasser geht die rote Farbe in violettrot über.

0,5 g salizylsaures Antipyrin, mit 15 ccm Wasser und 1 ccm Salzsäure erhitzt, geben eine klare, farblose Lösung, welche beim Erkalten feine, weiße Nadeln von Salizylsäure (Smp. 157°) ausscheidet.

Prüfung. Die wässerige Lösung (1 : 200) soll durch Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert werden.

0,1 g salizylsaures Antipyrin soll nach dem Verbrennen einen wägbaren Rückstand nicht hinterlassen.

1 g salizylsaures Antipyrin (genau gewogen) wird mit heißem Wasser (ca. 20—25 ccm) in einen kleinen Scheidetrichter gespült; hierauf gibt man 5 ccm 15%ige Natronlauge hinzu und schüttelt die erhaltene Lösung nach dem Erkalten dreimal mit je 10 ccm Chloroform aus. Nach dem Abdestillieren des Chloroforms und dem Trocknen des Rückstandes bei 100° bis zur Gewichtskonstanz sollen mindestens 0,57 g Antipyrin zurückbleiben.

1 g salizylsaures Antipyrin (genau gewogen) wird in ca. 50 ccm 50%igem Weingeist gelöst und die Lösung mit 1/10 Normal-Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert. Es sollen 30,5 bis 30,8 ccm 1/10 Normal-Natronlauge verbraucht werden = 0,421 — 0,425 g Salizylsäure.

Pharmakologisches. Die pharmakologische Prüfung des salizylsauren Antipyrins hat ergeben, daß dem Mittel neben seinen antipyretischen Eigenschaften auch nervenberuhigende und schlafmachende Wirkungen zukommen, ohne unangenehme Nebenerscheinungen.

Indikationen. Angewandt wird das salizylsaure Antipyrin bei fieberhaften Erkrankungen wie Influenza usw., ferner bei Gelenk- und Muskelrheumatismus, bei Erkältungserscheinungen, Menstruationsbeschwerden usw.

Dosierung. Das salizylsaure Antipyrin wird in Einzelgaben von 1 g entweder als Schüttelmixtur oder als Pulver gegeben. Die Tagesdosis beträgt 3—6 g.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Antipyrin. salicyl. 1,0 D. tal. dos. Nr. X. S. 3mal täglich 1 Pulver zu nehmen.	Fieber bei Erkältungskrankheiten, Gelenk- u. Muskelrheumatismus, Influenza, Dysmenorrhoe.	Rp. (2) Antipyrin. salicyl. [illegible] Glycerin [illegible] Sir. Rub. Idaei [illegible] Aqu. dest. [illegible] MDS. ½ stündlich 1 Eßlöffel voll zu nehmen. (Schüttelmixtur).	Fieber bei Erkältungskrankheiten, Gelenk- u. Muskelrheumatismus, Influenza, Dysmenorrhoe.

Klinisches.

Prof. Dr. v. Mosengeil (Deutsche Medizinal-Zeitung 1893, No. 98) hat das salizylsaure Antipyrin mehrere Jahre lang bei *Influenza* erprobt; das Mittel hat sich ihm als ein Spezifikum gegen diese Erkrankung erwiesen. Er hebt besonders die konstant eintretende beruhigende Wirkung hervor. Auch bei vielen *katarrhalischen Zuständen* (Schnupfen usw.) brachte das salizylsaure Antipyrin erhebliche Besserung hervor. — Ebenso gut bewährte es sich bei der Behandlung verschiedener Formen von *Rheumatismus.*

Dr. Dornblüth (Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 44) hat das salizylsaure Antipyrin gegen *Influenza* mit sehr gutem Erfolge verwendet. Er betont besonders, daß

das Mittel die subjektiven Beschwerden der Patienten sehr schnell beseitige und dadurch einen ruhigen Schlaf herbeiführe.

Dr. Zurhelle (Deutsche Medizinal-Zeitung 1892, No. 69) hat das salizylsaure Antipyrin bei *profusen Menstrualblutungen* und *Dysmenorrhoe* erprobt. Es hat sich ihm hierbei ganz außerordentlich gut bewährt.

Dr. H. Kayser (Deutsche medizinische Wochenschrift 1893) berichtet über die in der Gießener Universitätsfrauenklinik mit salizylsaurem Antipyrin behandelten Fälle von *Gebärmutterblutungen*. Er kommt zu dem Schlusse, daß dem Mittel ein gewisser günstiger Einfluß auf die *profusen Menstrualblutungen* zugesprochen werden darf, da diese bei Anwendung des salizylsauren Antipyrins nur kürzere Zeit währen und auch nicht so stark auftreten.

Dr. E. Orthmann (Berliner klinische Wochenschrift 1895, No. 7) hat in der Poliklinik von Prof. Martin (Berlin) das salizylsaure Antipyrin in vielen Fällen von reinen und komplizierten *Menstrualblutungen* angewandt. Am günstigsten wurden die Fälle beeinflußt, in denen es sich um einfache, zu starke menstruelle Blutungen handelte. Aber auch bei Erkrankungen, denen anatomisch nachweisbare Veränderungen zugrunde lagen, war der Erfolg meist ein befriedigender.

Literaturauszug über salizylsaures Antipyrin.

Guttmann, Berliner klinische Wochenschrift 1890, No. 37.
Kollmann, Münchener medizinische Wochenschrift 1890, No. 47.
Hennig, Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 35.
Hennig, Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1891, No. 93.
Argo, Therapeutische Monatshefte 1892, Heft 5.
Gogrewe, Deutsche Medizinal-Zeitung 1892.
Witting, Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1892, No. 50.
Trachtenberg, Der Arzt 1892, No. 18.
Zurhelle, Deutsche Medizinal-Zeitung 1892, No. 69.
Dornblüth, Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, No. 44.
v. Mosengeil, Deutsche Medizinal-Zeitung 1893, No. 98.
Kayser, Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 43.
Williams, Notes on New Remedies 1895.
Orthmann, Berliner klinische Wochenschrift 1895, No. 7.

Argoninum

(Argonin)

(Kaseinsilber).

Schon Behring hatte 1887 auf den Wert der Silberpräparate als Desinfektionsmittel hingewiesen, und namentlich in der Therapie der Gonorrhoe wurden jene, besonders auf Empfehlung der Neißerschen Schule, seit langer Zeit benützt. Genauer wurde die Desinfektionskraft der Silberpräparate, namentlich auch den Gonokokken gegenüber, durch Schäffer geprüft, welcher fand, daß die abtötende Wirkung der Silberlösungen diesen Mikroorganismen gegenüber im Vergleich mit anderen Desinfizientien bei weitem die stärkste ist und sogar noch die des Sublimats erheblich übertrifft. Von den damals bekannten Silberpräparaten wurde zur Behandlung der Gonorrhoe das Silbernitrat am meisten verwendet, welches zwar stark bakterizid wirkt, jedoch gleichzeitig auch starke Reizerscheinungen verursacht und außerdem die unangenehme Eigenschaft besitzt, sofort mit Eiweißkörpern, also auch mit den verschiedenen Sekreten wie Eiter usw., unlösliche Niederschläge zu bilden. (Siehe auch das Vorwort zu Albargin.)

Den Bemühungen von Röhmann und Liebrecht gelang es 1895, in dem Argonin ein Silberpräparat zu finden, welches sich von Silbernitrat dadurch vorteilhaft unterscheidet, daß es mit Eiweißkörpern weder Niederschläge bildet, noch irgendwelche Reizwirkung ausübt, trotz seiner hohen bakteriziden Kraft.

Das Argonin wurde von Jadassohn in die Therapie der Gonorrhoe eingeführt und hat sich sowohl auf diesem Gebiete, als auch zur Wundbehandlung und bei Augenerkrankungen, seiner absoluten Reizlosigkeit und milden Wirkung wegen, als nützlich erwiesen.

Darstellung. Argonin wird erhalten, wenn man eine neutrale Lösung von Kaseinkali mit Silbernitrat und Alkohol fällt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Feines, grauweißes, in Wasser mit ganz schwach alkalischer Reaktion lösliches Pulver, welches annähernd 4,2% Silber enthält. Die wässerige Lösung ist opaleszent.

<u>Identitätsreaktionen.</u> Kocht man die wässerige Lösung (0,5 : 10) mit einigen Tropfen verdünnter Salzsäure, so entsteht ein weißer, käsiger Niederschlag. Das vom Niederschlag getrennte, noch heiße Filtrat ist klar und trübt sich erst beim Erkalten. Beim Versetzen mit Natronlauge bis zur alkalischen Reaktion verschwindet die Trübung, und die klare Flüssigkeit liefert mit einigen Tropfen Kupfersulfatlösung eine violettrote Färbung.

<u>Prüfung.</u> 0,5 g Argonin werden in einem Probierglase mit etwas Wasser angeschüttelt, durch wiederholtes kurzes Eintauchen in siedendes Wasser gelöst und zu 10 ccm aufgefüllt. Die Lösung soll nicht sauer reagieren und beim Vermischen mit Chlornatriumlösung nicht sofort gefällt werden.

1 Teil Argonin, mit 10 Teilen Weingeist eine Minute lang geschüttelt, gebe ein Filtrat, welches durch einen Tropfen verdünnter Salzsäure nicht verändert wird.

Verascht man 2 g Argonin, löst den Rückstand durch vorsichtiges Erwärmen in verdünnter Salpetersäure, verdünnt die Lösung auf ca. 50 ccm und titriert nach Zugabe von 5 ccm Ferriammoniumsulfatlösung mit Zehntel-Normal-Ammoniumrhodanidlösung, so müssen zur Ausfällung des Silbers 7,6–7,9 ccm verbraucht werden, entsprechend 4,1–4,28% metallischem Silber.

<u>Pharmakologisches.</u> Die pharmakologische Untersuchung des Argonins im Vergleich zu anderen Silbersalzen hat ergeben, daß dieses Präparat trotz hoher bakterizider Wirkung als das reizloseste Medikament zur Behandlung der Gonorrhoe anzusehen ist. Die in der Praxis gebräuchlichen Konzentrationen (1–2%) und selbst höherprozentige Lösungen können unbedenklich angewandt werden, ohne daß man irgendwelche Irritation selbst bei stark entzündeter Schleimhaut zu befürchten hat. – Da Argonin in Eiweiß löslich ist, vermag es auch in die Tiefe zu dringen.

<u>Indikationen.</u> Argonin ist mit Erfolg bei der akuten Gonorrhoe der Männer und Frauen besonders da angewendet worden, wo die entzündlichen Erscheinungen sehr in den Vordergrund traten. Nach Verschwinden der Gonokokken sind Adstringentien, wie Alumnol und ähnliche, von großem Nutzen. Argonin bringt den blennorrhoischen blutigen Blasenkatarrh rasch zur Heilung. Ferner wird das Argonin in der Augenheilkunde bei Erkrankungen der Kornea und Konjunktiva in 3%iger Lösung mit Erfolg angewandt.

<u>Dosierung.</u> Das Argonin wird meist in 1–2%iger Lösung gebraucht; doch sind selbst 20%ige Lösungen ohne Reizerscheinungen eingespritzt worden.

Das Auflösen des Argonins geschieht am besten wie folgt: Geringere Mengen werden in einem Becherglase, größere Mengen in einer Porzellanschale mit der erforderlichen Menge kalten Wassers so lange verrührt, bis alle Teilchen benetzt sind. Erst dann wird das Becherglas resp. die Porzellanschale auf das Wasser- oder Dampfbad gestellt und unter Umrühren nicht länger erwärmt, als bis vollständige Lösung erfolgt ist. Hierzu sind nur wenige Minuten erforderlich. Von etwa ungelöst bleibenden Teilchen wird durch Gaze abgegossen und in dunkle Fläschchen gefüllt. Die 10%ige Lösungen sind leicht darzustellen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. ① Argonin 1,5 (—2,0) Aqu. dest. ad 150,0 MDS. **Zur Einspritzung nach Vorschrift (Jadassohn).**	Akute Gonorrhoe der Männer und Frauen, verbunden mit starken Entzündungserscheinungen.	Rp. ③ Argonin 0,5 Aqu. dest. 20,0 MDS. **Zum Einträufeln.**	Ophthalmia Blennorrhagica. Blennorrhoea neonatorum.
Rp. ② Argonin 3,0 (—10,0) Aqu. dest. ad 100,0 MDS. **Zur Einspritzung nach Vorschrift.**	Urethritis posterior, Cervikalkatarrh, Uteruskatarrh, Vaginalgonorrhoe, Cystitis, Blennorrhoe.		

Klinisches.

Prof. Dr. Jadassohn (Archiv für Dermatologie und Syphilis 1895, Seite 179) hat das Argonin in 72 Fällen von *Urethralgonorrhoe beim Mann* und 158 Fällen von *Urethralgonorrhoe bei Frauen* angewandt. Meist wurde *bei der Urethritis anterior des Mannes* eine 1½—2%ige Lösung benutzt, manchmal auch eine stärkere Konzentration (3—7½%). Die *Urethritis posterior des Mannes* und die *Urethritis und der Cervikalkatarrh der Frauen* wurden von vornherein mit starken Lösungen (meist 7,5 : 100,0) behandelt. Er kommt zu dem Resultate, daß das Argonin speziell bei der Urethritis des Mannes und des Weibes die Eigenschaft hat, die Gonokokken schnell zu töten und sie auch definitiv zu beseitigen. Daneben hat es noch den Vorzug, nicht reizend, nicht entzündungserregend zu wirken und dem Patienten auch bei ganz frischer Erkrankung, selbst in sehr hoher Konzentration, kaum nennenswerte Schmerzen zu machen; in vielen Fällen hört mit der Krankheitsursache auch der Entzündungsprozeß schnell und definitiv auf, in an-

deren muß man, wie auch bei den übrigen Mitteln, neben oder nach dem Argonin antiphlogistisch und adstringierend wirkende Mittel verwenden. „Die Eigenschaften des Argonins möchte ich nach meinen bisherigen Erfahrungen in folgenden Sätzen zusammenfassen: 1. Es ist, wie die experimentellen und klinischen Untersuchungen erwiesen haben, trotz des Mangels an eiweißkoagulierender Wirkung, ein in kurzer Zeit Gonokokken vernichtendes Mittel. (Bisher meist gebrauchte Konzentration 1,5—2%.) 2. Es hat auch in starker Lösung kaum entzündungserregende, keine ätzenden Eigenschaften und eignet sich deshalb vorzugsweise zur Behandlung akuter Gonorrhoe der Urethra anterior und posterior des Mannes, der Urethra und des Uterus bei der Frau. 3. Adstringierende Eigenschaften scheinen ihm zu fehlen, deswegen müssen zur rein katarrhalischen Behandlung gelegentlich andere Mittel zu Hilfe genommen werden."

Dr. Edward S. Peck (Medical News, New York, 21. Januar 1899) zog Argonin bei der Behandlung eitriger, besonders *gonorrhoischer Augenaffektionen* in Anwendung und kommt zu dem Ergebnis, daß es das Silbernitrat wesentlich in der Wirkung übertrifft. Es vernichtet die Gonokokken schneller, bringt die Sekretion und den entzündlichen Prozeß früher zum Verschwinden und führt das Gewebe der erkrankten Kornea und Konjunktiva früher zur Norm zurück als Silbernitrat.

Dr. Ladislaus Zydlowicz (Wiener therapeutische Wochenschrift 1897, No. 6) schreibt aus der dermatologischen Universitätsklinik in Krakau über die dort mit Argonin behandelten Fälle: „Es ist wahr, daß ich nur über 33 Beobachtungen verfüge, aber die Resultate waren so günstige, daß ich mich entschließe, sie zu veröffentlichen, um andere Kollegen zur Fortsetzung der Versuche zu veranlassen." Er teilt seine Fälle in drei Kategorien ein: 1. 6 Fälle von *Urethritis gonorrhoica acuta (4 anterior allein und 2 anterior et posterior)*. Hier verschwanden die Gonokokken in 3—13 Tagen (mit Ausnahme eines Falles). 2. 26 Fälle von *Urethritis gonorrhoica subacuta (16 anterior allein und 10 anterior et posterior)*. Hier verschwanden die Gonokokken in 8—17 Tagen. 3. Ein Fall von *chronischer Gonorrhoe*. Hier verschwanden die Gonokokken nach 7 Tagen. Auf Grund seiner Erfahrungen kommt Verfasser zu folgenden Schlüssen: 1. Argonin tötet die Gonokokken in

kurzer Zeit. 2. Die Argonininjektionen verstärken den Krankheitsprozeß nicht, sondern vermindern im Gegenteil die Entzündungserscheinungen. 3. Die Kranken haben bei der Injektion keinen Schmerz.

Dr. R. Meyer (Zeitschrift für Hygiene 1895, 20. Bd.) gibt in einer ausführlichen Arbeit das Resultat seiner *bakteriologischen Versuche mit Argonin* bekannt. Er fand, daß Argonin gegenüber Staphylococcus pyogenes aureus, pyocyaneus, Bacterium coli commune, prodigiosus, Milzbrand, in dünnen Konzentrationen etwas weniger wirksam war, als Argentum nitricum oder Argentaminlösung von gleichem Silbergehalt. Argonin in der Konzentration von 1½—2%, welches nach den klinischen Erfahrungen bei *Gonorrhoe* im allgemeinen wesentlich besser vertragen wird als Argentamin 1:4000 oder Argentum nitricum 1:3000, übertrifft diese beiden Präparate an desinfizierender Kraft oder ist ihnen (bei einigen Bakterienarten) gleich. Noch günstiger sind die Resultate der Abtötungsversuche in Eiweißlösungen, also unter ähnlichen Verhältnissen, wie sie bei Behandlung der Gonorrhoe des Menschen vorliegen. Hier ist in dünnen Konzentrationen der Unterschied zwischen Argonin und Argentum nitricum verschwunden, und bei stärkerer Konzentration war das Argonin dem Argentum nitricum entschieden überlegen. Weiterhin hat Verfasser das Verhalten gegen Gonokokken geprüft und gefunden, daß Argonin in der Konzentration von 2% dem Argentamin und dem Silbernitrat gleichsteht. Auch inbezug auf seine Reizwirkung hat er das Argonin in 4 Versuchen geprüft und gefunden, daß Argentamin am stärksten reizt, Silbernitrat nur etwas weniger, während Argonin fast völlig reizlos erschien. „Aus meinen Versuchen resultiert, daß das vom theoretischen Standpunkt aus interessante und eigenartige Argonin verschiedenen Bakterien, speziell dem Gonokokkus gegenüber, eine wirksame Desinfektionskraft besitzt. Es dringt zwar nicht erheblich in die Tiefe der Gewebe, bildet aber weder mit Eiweiß noch mit den Chloriden einen Niederschlag und wirkt auch in den starken Konzentrationen weder ätzend noch reizend."

Dr. Carl Grouven (Festschrift für Prof. Neumann, Leipzig 1900) berichtet aus der Klinik des Geh. Rat Doutrelepont, Bonn, über die Behandlung der Männer und Frauen mit 20 %iger Argoninlösung. Die Injektionen von je 10 ccm wurden meist

an klinischem, also ständig beobachtetem Material vorgenommen. Das morgens injizierte Argonin konnte meist noch in dem nachmittags entleerten Harn nachgewiesen werden, solange war also das Mittel im Kontakt mit der erkrankten Schleimhaut geblieben. Seine Resultate zeigt folgende Tabelle:

Die Gonokokken waren verschwunden:

Urethritis anterior (24 Fälle).

In der 1. Woche in 6 Fällen
„ „ 2. „ „ 9 „
„ „ 3. „ „ 6 „
„ „ 4. „ „ 2 „
„ „ 5. „ „ 1 Falle

Urethritis posterior (24 Fälle).

In der 1. Woche in 10 Fällen
„ „ 2. „ „ 6 „
„ „ 3. „ „ 4 „
„ „ 4. „ „ 2 „
„ „ 5. „ „ 2 „

Also alle Fälle von Urethritis gonorrhoica geheilt.

71 Fälle von *Urethral-Gonorrhoe bei Frauen.* Gonokokken waren verschwunden:

In der 1. Woche in 35 Fällen
„ „ 2. „ „ 30 „
„ „ 3. „ „ 4 „
„ „ 4. „ „ 2 „

37 Fälle von *Cervikal-Gonorrhoe.* Gonokokken waren verschwunden:

In der 1. Woche in 8 Fällen
„ „ 2. „ „ 9 „
„ „ 3. „ „ 11 „
„ „ 4. „ „ 5 „
„ „ 5. „ „ 2 „
„ „ 6. „ „ 2 „

7 Fälle von *Vaginal-Gonorrhoe bei Kindern.* Gonokokken waren verschwunden:

In der 2. Woche in 1 Falle
„ „ 3. „ „ 2 Fällen
„ „ 5. „ „ 1 Falle
„ „ 8. „ „ 2 Fällen

Dr. Arthur Lewin (Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 7) berichtet aus der Poliklinik des Prof. Posner, Berlin,

über 12 mit Argonin ambulatorisch behandelte Fälle von *akuter Gonorrhoe.* 9 von diesen wurden in 2–6 Tagen soweit geheilt, daß die Gonokokken verschwanden und zur Behandlung mit Adstringentien übergegangen werden konnte, welche den noch vorhandenen Ausfluß rasch beseitigten. Über irgendwelche Beschwerden, Reizerscheinungen etc. hat keiner der mit Argonin behandelten Patienten Klage geführt.

Stabsarzt Dr. Niessen (Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 12) veröffentlicht die Erfahrungen, die er mit Argonin im Garnisonlazarett gemacht hat. „Meine Erfahrung lehrte, daß Argonin bei richtiger Bereitung an Reizlosigkeit seinesgleichen sucht." Verfasser verwendete 1½ bis 2%ige Lösungen, setzt aber hinzu, daß er nach den gewonnenen Erfahrungen kein Bedenken trägt, 2½%ige Lösungen auch am ersten Tage schon mehrmals zu injizieren. Er kommt zu dem Schlusse:

„1. Argoninlösungen, genau nach Vorschrift bereitet, sind reizlos; ich glaube, daß auch bedeutend stärkere als 2%ige Lösungen reaktionslos vertragen werden.

2. Sein Einfluß auf die Gonokokken ist zweifellos; er ist vielleicht geringer als bei Silbernitrat, ein Nachteil, der aber durch seine absolute Reizlosigkeit ausgeglichen ist.

3. Argonin ist eins der empfehlenswertesten Ersatzmittel für Argentum nitricum."

Dr. Nelson B. Wilson (Buffalo Medical Journal, Januar 1901, No. 6) hat 53 Fälle von *Gonorrhoe mit Argonin* behandelt. Fast alle wurden durch die Injektionen, zu denen Verfasser 3–5–10%ige Lösungen verwendet, häufig sehr rasch und manchmal schon nach 3 Tagen geheilt. Auch einen Fall von *Ophthalmia blennorrhagica* hat Verfasser mit 3%iger Argoninlösung behandelt. Nach 11 Tagen war vollständige Heilung ohne Beeinträchtigung der Kornea eingetreten.

Dr. Gutheil (Deutsche medizinische Wochenschrift 1896, No. 35) konnte in der Poliklinik von Dr. Joseph in Berlin bei 70 Patienten Argonin mit gutem Erfolge anwenden. Dieselben hatten vor Beginn der Behandlung zahlreiche Gonokokken im Sekret und wurden alle ambulatorisch behandelt. Von diesen 70 Fällen gelang es bei 15 genau den Tag zu bestimmen, an dem die Gonokokken zum ersten Male im Sekret fehlten, sowie den Zeitpunkt, an dem die Gonorrhoe

überhaupt als geheilt zu betrachten war, wobei unter Heilung der Zustand verstanden wurde, in welchem weder im ersten noch im zweiten Harn Fäden oder Trübungen vorhanden waren, und der Patient morgens weder einen Tropfen noch eine Verklebung der Urethra bemerkte.

Folgende Tabelle zeigt seine Resultate:

Dauer des Ausflusses vor Beginn der Behandlung	Fehlen der Gonokokken nach	Geheilt nach
1) 6 Wochen	4 Tagen	46 Tagen
2) ½ Jahr	10 „	40 „
3) 3 Tage	3 „	32 „
4) 8 „	5 „	15 „
5) 12 „	27 „	43 „
6) 8 „	16 „	20 „
7) 5 Monate	2 „	2 „
8) 2 Wochen	14 „	21 „
9) 3 Tage	8 „	8 „
10) 3 „	8 „	13 „
11 16 Wochen	5 „	5 „
12 6 „	9 „	37 „
13 18 Tage	5 „	5 „
14 1 Tag	5 „	10 „
15 7 Monate	6 „	17 „

„Nach dieser Zusammenstellung können wir konstatieren, daß in obigen 15 Fällen die Gonokokken im Mittel nach 8—9 Tagen verschwunden waren. Zur vollständigen Heilung brauchten wir dann noch im Durchschnitt 21 Tage. Ziehen wir den Schluß aus unseren Beobachtungen, so können wir das Argonin für die ärztliche Praxis nach jeder Richtung hin empfehlen. Es beseitigt verhältnismäßig schnell und fast ausnahmslos ohne erhebliche Reizerscheinung auch dauernd die Gonokokken. Dies scheint uns ein außerordentlich wesentlicher Fortschritt in der Therapie der Gonorrhoe zu sein, weil nur dadurch das Auftreten von Komplikationen verhindert wird. Als Unterstützung für diese Anschauung können wir auch anführen, daß bei unseren 70 Patienten nur ein einziges Mal eine Epididymitis beobachtet wurde; dies aber ist ein hoher, für die ambulante Praxis nicht zu unterschätzender Gewinn."

Dr. Boltz (Monatsschrift für praktische Dermatologie 1896) hat bei der Anwendung des Argonins eine Durchschnittsdauer der Gonorrhoe-Behandlung von 25 Tagen gehabt. Die Gonokokken verschwanden durchschnittlich nach 22 Tagen. Meist gebrauchte er eine 3%ige, in hartnäckigen Fällen eine 7½%ige Lösung. Seine Fälle betreffen sowohl *Urethritis anterior als auch posterior.* Unter dem Einflusse des Argonins wird der Ausfluß heller, die Gonokokken nehmen an Zahl ab und verschwinden schließlich ganz. In keinem Falle, auch nicht bei Anwendung der konzentrierten Lösung, zeigten sich irgendwelche Reizerscheinungen. Auch bei 2 Patienten mit *Cystitis und Hämaturie* beseitigte die 7½%ige Lösung rasch alle Symptome.

Dozent Dr. Gomperz (Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1899, No. 6) hielt in der österreichischen otologischen Gesellschaft einen Vortrag über Spezifika gegen Ohren- und Nasenleiden und seine Erfahrungen mit Argonin. Bei der Behandlung der Nase, in Fällen, wo sonst Lapis indiziert erschien, konnte Argoninpulver das Argentum nitricum nicht ersetzen, so daß G. von seiner Anwendung ganz abkam. Eine bemerkenswerte Verwendbarkeit zeigt jedoch das Argonin *bei akuten und chronischen Entzündungen des Gehörganges mit nässender oder eiternder Auskleidung* desselben. Es sind jene Formen, bei denen von der Koncha bis ans Trommelfell ein gerötetes, nässendes oder eiterndes, der Epidermis teilweise beraubtes Korium vorliegt, bei denen alle adstringierenden und antiseptischen Mittel nicht nur nicht helfen, sondern vielmehr den Zustand verschlimmern; in solchen Fällen hat die Einblasung des Pulvers oft rasch und gründlich geholfen, und wegen dieser ziemlich konstanten Wirkung bei den ekzematösen Entzündungen des äußeren Gehörganges würde G. die Einverleibung des Mittels in den otiatrischen Arzneischatz wünschen.

Privatdozent Dr. Freiherr v. Notthafft (Deutsche Praxis 1904, No. 23/24) spricht von Argonin als einem für empfindliche Harnröhren und *bei starker Entzündung* empfehlenswerten, reizlosen Antigonorrhoikum. Anwendung in Lösung 3—4:200.

Dr. Ferd. Kornfeld (Therapie der Gegenwart 1905, No. 3) brachte das Argonin seit dessen Bekanntwerden ständig zur Anwendung und fand das günstige Urteil Zeissls und anderer vollauf bestätigt. Eine größere Reihe von Krankheitsfällen

verschafften ihm ein völlig klares Bild und zeigten, daß es als das mildeste Silberpräparat gelten darf, dessen besonderer Wert sich *in Fällen von akuter Blennorrhoe, die mit starken Entzündungserscheinungen, mit Schmerzen und stark eitriger Sekretion einhergehen*, gezeigt hat.

Literaturauszug über Argonin.

Liebrecht, Über Argonin. Ein Beitrag zur Kenntnis der Silbereiweißverbindungen. Therapeutische Monatshefte, Juni 1895.

Meyer, Über die bakterizide Wirkung des Argentum-Kaseins (Argonin). Zeitschrift für Hygiene 1895, Bd. XX.

Jadassohn, Über die Behandlung der Gonorrhoe mit Argentum-Kasein (Argonin). Archiv für Dermatologie und Syphilis 1895, Bd. XXXII, pag. 179.

Lewin, Zur Argoninbehandlung der Gonorrhoe. Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 7.

Swinburne, The use of Argonin in the acute stages of Gonorrhoea. Pamphlet, London 1896.

Bender, Das Argonin, ein neues Antigonorrhoikum. Ärztlicher Praktiker 1896, No. 1.

Guthell, Über die Behandlung der Gonorrhoe mit Argonin. Deutsche medizinische Wochenschrift, August 1896, No. 35.

Boltz, Monatsschrift für praktische Dermatologie 1896.

Zydlowicz, Argonin, ein neues Antiblennorrhoikum. Wiener therapeutische Wochenschrift 1897, No. 6.

Nießen, Versuche mit einigen neueren Ersatzmitteln des Argentum nitricum in der Tripperbehandlung. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 12.

Ellet, Grains of experience, gleaned from eye and ear practice. Denver Medical Times, October 1898.

Peck, Protargol und Argonin in der Behandlung der eitrigen Ophthalmie von Kindern. Medical News, 21. January 1899.

Gomperz, Über Versuche mit einigen neueren Mitteln. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1899, No. 6.

Wilson, Argonin in Gonorrhoea. Buffalo Medical Journal 1901, No. 6.

Grouven, Die Behandlung der Gonorrhoe mit 20%igem Argonin. Beiträge zur Dermatologie und Syphilis, Festschrift für Prof. Neumann. Leipzig 1900.

Laufis, Rhinitis gonorrhoica bei Erwachsenen. Sammlung zwangloser Abhandlungen von Bresgen 1901, Bd. V, Heft 11.

v. Notthafft, Die Gonorrhoe des Mannes in der Praxis des Nichtspezialisten. Deutsche Praxis 1904, No. 23/24.

Kornfeld, Beiträge zur Behandlung der gonorrhoischen Erkrankungen. Therapie der Gegenwart 1905, No. 3.

Finger, Die Prophylaxe der Abortivbehandlung der Gonorrhoe. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 7.

Arsacetinum

(Arsacetin)

(p.-Azetylaminophenylarsinsaures Natrium).

$$CH_3CO \cdot NH \cdot C_6H_4 \cdot AsO \cdot \left\langle \begin{matrix} OH \\ ONa \end{matrix} \right. + 4H_2O$$

Der Enthusiasmus nach der erfolgreichen Einführung organischer Arsenverbindungen in die Therapie erlitt einen empfindlichen Rückschlag, als sich gelegentlich störende und schwere Nebenerscheinungen nach ihrer Anwendung zeigten. Dieser Umstand war um so mehr zu bedauern, als die außerordentliche Wirksamkeit des am häufigsten gebrauchten p.-aminophenylarsinsauren Natriums, auch Arsanilat oder Atoxyl genannt, bei einzelnen Infektionskrankheiten, besonders den Trypanosomenerkrankungen, als feststehend erkannt worden war.

Es wurde daher als ein wirkliches Bedürfnis empfunden, diese Substanz durch chemische Eingriffe derart zu modifizieren, daß einerseits die volle therapeutische Wirkung erhalten blieb, andererseits die Giftigkeit des Präparates als solche erheblich reduziert wurde. Das war aber erst möglich, nachdem die Konstitution jenes Arsanilats durch Ehrlich und Bertheim erkannt, und der Nachweis einer freien Amidogruppe geliefert worden war. Hierdurch war der synthetischen Bearbeitung des Arsanilats das Feld geöffnet, und im Hinblick darauf, daß das Anilin resp. Phenetidin durch Azetylierung in weniger giftige und therapeutisch wirksame Körper, nämlich das Azetanilid resp. Phenazetin, übergeführt worden waren, wurde es dem gleichen Prozeß unterworfen. Das resultierende Azetylarsanilat — ARSACETIN zeigte nun die gleichen therapeutischen Eigenschaften, wie das Arsanilat, war aber im Vergleich zu jenem drei- bis viermal weniger giftig geworden.

Darstellung. Arsacetin ist das kristallwasserhaltige Natriumsalz der Azetylarsanilsäure. Letztere wird gewonnen, indem man p.-Aminophenylarsinsäure azetyliert.

ARSACETINUM

(Chemisch-Physikalisches — Pharmakologisches).

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes lockeres Kristallpulver, löslich in 10 Teilen kaltem und etwa 3 Teilen heißem Wasser. Die Lösungen reagieren schwach sauer.

Identitätsreaktionen. Wird 1 Teil Arsacetin in 10 Teilen Wasser gelöst und mit wenigen Tropfen Silbernitratlösung versetzt, so entsteht ein rein weißer Niederschlag.

Am Platindrahte erhitzt, färbt das mit verdünnter Salzsäure befeuchtete Salz die Flamme gelb.

Erhitzt man ein Gemisch aus 0,1 g Arsacetin und je 0,5 g trockener Soda und Salpeter in einem Porzellantiegel zum Schmelzen, löst die weiße Masse in 10 ccm Wasser und neutralisiert die Lösung mit verdünnter Salpetersäure, so gibt ein Teil der Flüssigkeit auf Zusatz eines gleichen Volumens Magnesiamixtur einen weißen kristallinischen Niederschlag. Ein weiterer Teil der neutralen Flüssigkeit liefert mit einigen Tropfen Silbernitratlösung eine braune, sowohl in Ammoniakflüssigkeit, als auch in Salpetersäure lösliche Fällung.

0,2 g Arsacetin, mit 10 ccm eines Gemisches aus gleichen Teilen Weingeist und Schwefelsäure erwärmt, geben einen Geruch nach Essigäther.

Prüfung. Die wässerige Lösung des Arsacetins (1:10) sei klar und farblos und reagiere höchstens schwach sauer. Nach Zusatz von 5 ccm verdünnter Salzsäure werde das Filtrat durch frisch bereitetes Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert.

Löst man 0,1 g Arsacetin in 20 ccm Wasser, fügt 1 ccm verdünnte Salzsäure und 2 Tropfen Natriumnitritlösung hinzu und filtriert, so darf in dem Filtrate durch alkalische β-Naphtollösung keine Rotfärbung hervorgerufen werden. Eine wässerige Lösung (1:20), mit 20 ccm Magnesiamixtur versetzt, gebe innerhalb 2 Stunden keine Trübung oder Ausscheidung.

0,5 g zerriebenes Arsacetin zeigen nach vierstündigem Erhitzen bei 110–120° C einen Gewichtsverlust von ca. 20%.

Pharmakologisches. Arsacetin wird nach den Untersuchungen von A. Neisser und Salmon von dem dem Menschen am nächsten stehenden Versuchstier, dem Affen, sehr gut vertragen. So vertrug nach Salmon ein Affe von 2 kg ohne jeden Nachteil 90 ctgr in 4 Dosen innerhalb 12 Tagen.

Die pharmakologischen Versuche haben gezeigt, daß die viel geringere Giftigkeit des Arsacetins nicht auf Kosten seiner therapeutischen Eigenschaften geht, im Gegenteil ist beispielsweise seine trypanozide, spirillentötende Wirksamkeit eine bedeutend größere als die des Arsanilats. Ein weiterer Vorteil des Arsacetins gegenüber dem Arsanilat liegt darin, daß seine Lösungen selbst bei wiederholtem Sterilisieren im Autoklaven bei 130° und nach längerem Stehen sich nicht zersetzen. Die Abspaltung der äußerst giftigen Arsensäure aus den bisher gebräuchlichen organischen Arsenverbindungen war es gewesen, die jene Präparate so sehr in Mißkredit gebracht hatte.

Indikationen. Arsacetin dient zur Bekämpfung der sogenannten Protozoen und Spirillenkrankheiten, insbesondere von Trypanosomiasis, Malaria, Syphilis, Rückfallfieber und Pellagra in Gestalt 10%iger wässeriger Lösungen, subkutan oder intravenös.

Die experimentelle Prüfung des Arsacetins bei Anämien ergab eine starke Zunahme der roten Blutkörperchen, was sich auch durch eine ganz erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens des Patienten äußerte.

Dosierung. Im Durchschnitt werden für eine Kur 20 Injektionen à 0,3—0,45 g Arsacetin, gelöst in 3,0—4,5 ccm Wasser, genügen, indem man jede Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je eine Injektion ausführt.

Bei Stoffwechsel-Erkrankungen, Anämie etc., kommen geringere Dosen, wie 0,1—0,2—0,3 g Arsacetin in 10%iger wässeriger Lösung zur subkutanen Injektion in Betracht.

Zur Behandlung von Rückfallfieber sind subkutane Injektionen von 0,5 g Arsacetin, nach einer anfänglich kleineren Dosis von 0,2 g angezeigt, die jeden zweiten bis vierten Tag zu wiederholen sind.

Bei interner Medikation gibt man Erwachsenen 0,03 g drei- bis viermal täglich, Kindern die gleiche Dosis zweimal täglich. Als kontraindiziert gilt Arsacetin bei Nervenerkrankungen und schon bestehenden Augenerkrankungen oder in solchen Fällen, wo Arsenikalien bereits angewendet wurden, und dadurch eine Überempfindlichkeit gegen Arsenpräparate zu befürchten ist.

(Siehe auch die Anmerkung * auf pag. 123.)

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Arsacetin . . . . 5,0 Aqu. dest. steril. . . . . ad 50 ccm. MDS. 10%ige Arsacetinlösung (1 ccm Lösung enthält 0,1 g Arsacetin.)	Rückfallfieber, Schlafkrankheit, Trypanosomiasis, Perniziöse Anämie, Syphilis, Pellagra.
Rp. (2) Arsacetin . . . . 5,0 Aqu. dest. steril. . . . . ad 25 ccm. MDS. 20%ige Arsacetinlösung (Aus dieser Lösung kristallisiert das Arsacetin bei gewöhnlicher Temperatur wieder aus, sie muß deshalb vor dem Gebrauch auf ca. 35° erwärmt werden, desgl. die Injektionsspritze. 1 ccm enthält 0,2 g Arsacetin. (Iversen, Heymann.)	

Verordnung	Indikationen
Rp. (3) Arsacetin. . . . . 3,0 Vaselin. flav. . . . . 30,0 M. f. ungt. DS. Arsacetinsalbe. (Hallopeau.)	Schankergeschwüre.
Rp. (4) Arsacetin. . . . . . . 0,05 Sacchar. alb. . . . . 0,3 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. XII. S. 4mal täglich 1 Pulver. (Naegeli.)	Pseudoleukämie.

Klinisches.

Geheimrat Professor Dr. P. Ehrlich (Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 9—12) hielt in einer Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft 13. Februar 1907 einen Vortrag über *Chemotherapeutische Trypanosomen-Studien.* Auf dem von ihm seit 25 Jahren vorgezeichneten Wege zielbewußt fortschreitend ist er des Rätsels Lösung, in der Chemotherapie das Wie und Weshalb der Heilerfolge zu finden, ein gut Teil näher gerückt. Es ist außer Zweifel, daß sog. spezifische Arzneimittel bakteriotrope Eigenschaften besitzen und die Parasiten im Organismus abzutöten vermögen, ohne aber diesem selbst weiteren Schaden zuzufügen.

Ein systematisches Studium jener Theorie wurde vom Autor in der chemotherapeutischen Behandlung von Protozoenerkrankungen durchgeführt. Es gelang ihm nach jahrelangen Versuchen a) Benzidinfarbstoffe, b) basische Triphenylmethanfarbstoffe, c) Atoxyl (Arsanilat) als trypanosomenfeindliche Chemikalien zu erkennen, die an Mäusen, die mit hochvirulenten Stämmen von Trypanosomen infiziert waren, Heilung hervorzurufen imstande sind.

Im weiteren Verlaufe seiner Arbeiten konnte Ehrlich nachweisen, daß es trotz der enormen Wirksamkeit jener Mittel nicht stets gelingt, die Parasiten für dauernd aus dem Blut zu beseitigen. Diese Erscheinung führte des weiteren zu der wichtigen Erkenntnis, daß sich im Organismus arzneifeste Stämme gebildet hatten, die der Einwirkung obiger Spezifika

selbst beim Weiterverimpfen, trotzten. Es galt daher nach Mitteln zu suchen, die auch jene festen Stämme zu beeinflussen imstande sind. Als ein solches erwies sich ein Abkömmling des Arsanilats, die Azetylparamidophenylarsinsäure, deren Natriumsalz das Arsacetin ist.

Mit dieser war es schon vorher gelungen, Tiere noch am zweiten Tage nach der Infektion zu retten, d. h. zu einer Zeit, wo das Blut schon mit Millionen von Parasiten durchsetzt war, und wo die Tiere ohne Behandlung sonst ausnahmslos eingingen.

Bei atoxylfesten Stämmen angewendet, vermochte die Azetylparamidophenylarsinsäure das Leben der Versuchstiere bis zum fünften Tage zu verlängern. Sie war also wirksamer als Arsanilat, erwies sich aber bei weiteren Experimenten als weit weniger giftig als jenes.

Sollte sich, sagt der Verfasser zum Schluß seiner Ausführungen, die Möglichkeit bestätigen, daß auch bei der menschlichen Schlafkrankheit sich im Lauf der Behandlung arsenfeste Stämme herausbilden, so wäre dies eine dringende Veranlassung, die Sterilisation des erkrankten Organismus in einem Akt durchzuführen.

Dr. Carl H. Browning (The Journal of Pathology and Bacteriology 1908, Bd. XII) bringt eine ergänzende Studie über Chemotherapie bei Trypanosomen-Infektionen. Er behandelte mit den schon vorher genannten Serien organischer Verbindungen im Kgl. Institute für experimentelle Therapie und Georg Speyer Haus zu Frankfurt a. M. (Geheimrat Prof. Dr. Ehrlich) *Mäuse, die mit Nagana-Trypanosomen infiziert waren.* Am wirksamsten von allen zeigte sich Arsacetin — Azetylparamidophenylarsinsaures Natrium. 94% der Versuchstiere, die eine therapeutische Dosis subkutan vertrugen, wurden durch einmalige Injektion dauernd geheilt. Gleich gute Erfolge wurden bei *Dourine-Infektion* erzielt. Dabei ertrugen die Versuchstiere eine zehnfach höhere Dosis hiervon als vom Arsanilat.

Besonders deutlich war der kurative Erfolg in dem vorgeschritteneren Stadium, wenn beispielsweise erst am zweiten Tage nach der Inkubation eine Arsacetin-Injektion gemacht und dem Tier vom dritten Tage an Arsanilat innerlich in Gestalt von Kakes gegeben wurde. Diese kombinierte Methode vermochte von elf Tieren zehn vollständig zu heilen, was durch die Fütterung allein nicht gelingt.

Paul Salmon (Ref. Bulletin Commercial 1908, No. 7) hielt in der Académie des Sciences à Paris einen Vortrag über Arsacetin, nach dem er dieses als unbestreitbar wirksam bei *Infektion mit Trypanosoma gambiense* hält. Von dem Mittel kann man den Tieren größere Mengen beibringen als vom Arsanilat.

Bei Syphilitikern wurde Arsacetin bis auf eine Ausnahme ohne jede Unbequemlichkeit vertragen. In welchem Maße die verminderte Giftigkeit des Mittels bei der Behandlung von Schlafkrankheit einen Fortschritt in der Therapie derselben bedeutet, muß noch die Zukunft lehren.

Dr. M. H. Hallopeau (Bulletin de l'Académie de Médecine 1908, No. 29) stellte es sich zur Aufgabe zu beweisen, daß die Verschiedenartigkeit in der Übertragung von Syphilis von ganz bedeutendem Einfluß auf den gesamten Verlauf der Krankheit ist. Ein leichtes Syphilid ist die Folge von geschwächten Spirochäten, deren Virulenz infolge ihrer Passage von Lymphstämmen herabgemindert ist. Aus dieser Erkenntnis heraus glaubt Hallopeau zu dem Schluß berechtigt zu sein, daß eine nur blasse Roseola auf eine intraganglionäre Modifikation des Kontagiums zurückzuführen ist. In dieser Annahme wurden er und M. Gastou, New York, bestärkt, nachdem sie alle an *Ulcus durum* Erkrankten, außer der Allgemeinbehandlung, einer entsprechenden lokalen Behandlung unterzogen hatten, derzufolge die Roseola zuverlässig verhütet, und die übrigen sekundären Erscheinungen mehr oder weniger hintangehalten wurden. Die von ihnen und M. A. Renault akzeptierte Methode besteht in täglichen, lokalen Einspritzungen von je 0,1 g Arsanilat oder noch besser „Arsacetin" in die zu dem Schanker führenden Lymphwege. Da diese Lokalbehandlung nicht immer imstande ist, das Einwandern der Spirochäten in die Blutbahn zu verhindern, so wird hiermit eine Allgemeinbehandlung mit Arsacetin kombiniert, d. h. mit Injektionen von je 0,35 g Arsacetin pro die, die wöchentlich an zwei aufeinanderfolgenden Tagen wiederholt werden. Auf diese Weise werden dem Patienten, einschließlich der täglichen lokalen Injektionen von je 0,1 g, pro Woche im ganzen 1,4 g Arsacetin zugeführt. Das *Geschwür* selbst wird außerdem mit einer 10%igen Arsacetinsalbe behandelt.

Gewöhnlich wird diese Methode mit einer Quecksilberkur kombiniert.

Prof. Dr. Alb. Neisser (Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 35) empfiehlt angelegentlich Arsacetin als neues Heilmittel gegen Syphilis, nachdem er es während seines Batavia-Aufenthaltes in einer sehr großen Versuchsreihe von Affen geprüft hatte. Es war ihm möglich, das Syphilisgift im Körper vollkommen auszutilgen, ohne dem Tiere zu schaden; ebenso war Arsacetin imstande, präventive Wirkung auszuüben. Beweis für die kurative Eigenschaft ist, daß es gelang, syphilitisch gewesene Tiere zu reinokulieren und bei ihnen einen neuen Primäraffekt auszulösen.

Der Wert des Arsacetins ist ein dreifacher gegenüber dem früher angewandten Arsanilat, indem es ungleich weniger giftig und dabei womöglich noch wirksamer ist als dieses. Schließlich traten Zersetzungen in Lösungen selbst bei längerer Aufbewahrung und wiederholtem Aufkochen niemals ein.

Machten sich Magenstörungen bemerkbar, so waren dieselben vorübergehend und bedeutungslos, außerdem viel seltener als beim Arsanilat.

Bei Luetikern mit parenchymatösen Organstörungen und Degenerationen wird man trotzdem gut tun, mit kleinen Anfangsdosen zu beginnen und die Vertragbarkeit des Präparates abzuwarten.

Neisser führte seine Kuren in der Weise durch, daß er in jeder Woche an zwei aufeinanderfolgenden Tagen je 0,6 g Arsacetin injizierte. Länger als zehn Wochen wurde eine Kur nicht ausgedehnt, wobei ca. 12 g Arsacetin verbraucht wurden. (Siehe auch die Anmerkung * auf pag. 123.)

Auch der innerlichen Anwendung des Arsacetins steht scheinbar nichts im Wege.

Was nun die therapeutische Wirksamkeit des Arsacetins betrifft, so beseitigt dieses in sehr vielen Fällen schnell die vorhandenen Symptome, in anderen läßt es im Stich, auch bleiben Rezidive nicht aus. Inbezug auf Bekämpfung der Symptome scheint es also dem Quecksilber unterlegen, doch schreibt N. hierzu, daß es gar nicht notwendig sei, sich für das eine oder das andere Mittel zu entscheiden, da beide nebeneinander Anwendung finden und so Ausgezeichnetes leisten können. Autor betont ausdrücklich, „daß der Standpunkt, die Wirksamkeit eines Syphilisheilmittels nach seiner symptomatisch heilenden Wirkung beurteilen zu wollen, ihm gänzlich verfehlt erscheint, wenn bereits in einwandfreier Weise — im Tier-

versuch — der Beweis erbracht ist, daß das Mittel eine sichere kurative, gifttötende Wirkung besitzt".

Dr. G. Heymann (Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 50) wandte Arsacetin auf der Prostituierten-Abteilung des Stadtkrankenhauses Dresden-Friedrichstadt (Oberarzt Dr. Werther) eine Zeitlang systematisch an. Es wurden Injektionen von je 0,6 g Arsacetin in die Nates wöchentlich zweimal an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführt und zwar 3 ccm einer 20%igen Lösung. Diese sowohl wie die Spritze muß erwärmt werden, da sich Arsacetin bei gewöhnlicher Temperatur nur zu 10% löst. In toto wurden 4,8 bis 7,2 g verbraucht, je nach dem Verlauf der Erkrankungen. Andere spezifische Behandlung wurde in dieser Zeit ausgeschaltet.

Fast stets war nach zwei Injektionen ein deutlicher Rückgang der *Schleimhautpapeln* zu konstatieren. Während schon nach 2,4 g Arsacetin *breite Kondylome* und *Mundschleimhautpapeln* völlig verschwanden und nach 3,6 g Arsacetin sogar ein universelles *papulöses Exanthem* resorbiert wurde, vermochte es bei primärer Lues das Auftreten von sekundären Erscheinungen nicht hintanzuhalten. Es besitzt zwar symptomatische Heilwirkung für Lues im sekundären Stadium, ist aber hierin dem Quecksilber nicht ebenbürtig. Eine schon lange vergeblich behandelte *Urticaria chronica* (Nebenbefund) blieb schon nach der zweiten Arsacetininjektion fort. Nicht alle Patienten vertrugen die Injektionen, doch zeigte sich dies meist schon nach der ersten Einspritzung, indem Übelkeit und schnell abklingende Symptome von Nephritis sich einstellten.

Prof. Dr. G. Klemperer (Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 52) berichtet über therapeutische Versuche an *Patienten mit perniziöser Anämie* aus dem städtischen Krankenhaus Moabit in Berlin. Dieselben bestanden in der Zufuhr größerer Mengen sehr cholesterinhaltiger Nahrungsmittel, Sahne und Butter, ferner in verschiedenen Arsenkuren. Unter den angewandten Mitteln nimmt Arsacetin eine besondere Stelle ein, da es eklatante Erfolge zu verzeichnen hat. Allerdings läßt sich auf Grund dieser ein endgültiges Urteil noch nicht abschließen, doch ist es sicher, daß Arsacetin eine mächtige Wirkung auf das Blutbild hat. Autor hat mit 0,1 g Arsacetin begonnen, hält es aber für zweckmäßig, mit einer höheren Dosis zu beginnen, die Injektion am nächsten Tage zu wieder-

holen und dem Patienten dann acht Tage Ruhe zu lassen. Mehr als 4,8 g Arsacetin in toto zu verbrauchen, scheint keinen besonderen Zweck zu haben, da nach Verbrauch dieser Menge die beobachteten Patienten jede Woche um 200 000 bis 500 000 Blutkörperchen pro ccm zugenommen hatten, deren Zahl aber dann meist nicht mehr stieg. Bei event. Rezidiv kann man die Kur dann wieder von neuem aufnehmen. Frauen hatten hier und da über Durchfall, Übelkeit und auch Fieberbewegungen zu klagen, die nach 1 Tage schwanden. Augenstörungen wurden niemals konstatiert. Männer vertragen die großen Dosen anscheinend gut.

Colonel Lambkin R. A. M. C. (The Lancet 1908, 5. Dec.) unterzog das Arsacetin vergleichenden Versuchen mit Arsanilat. Arsacetin hat vor letzterem entschieden Vorteile, da es sich in seinen Lösungen selbst bei höherer Temperatur nicht zersetzt und so durch Erhitzen sterilisiert werden kann. Auch scheint der therapeutische Effekt ein größerer zu sein.

Bei den mit Arsacetin-Injektionen behandelten Luetikern des Militärhospitals London gingen die bestehenden *Ulzerationen, Papeln, Kondylome und schweren Allgemeinerscheinungen* in kurzer Zeit zurück und kamen in überraschender Weise zur Abheilung. Um einen dauernden Erfolg zu erzielen, unterzieht Autor die Patienten, nachdem sie eine Arsacetinkur durchgemacht haben, noch einer weiteren Behandlung mit Quecksilber.

Prof. Dr. H. Senator (Therapeutische Rundschau 1909, No. 9) gab in klinischen Vorträgen einen Überblick über „*Anämie*" und deren Behandlung. Die Krankheit äußert sich in zwei Formen als Chlorose und als *perniziöse Anämie*. Gegen erstere ist Eisen das wirksamste Mittel, während Arsenpräparate bei der progressiven Form von größerem therapeutischen Werte sind. Um den Magen zu schonen, empfehlen sich subkutane Injektionen. Hierbei zeichnet sich das Ehrlichsche Arsacetin vor dem Arsanilat durch längere Haltbarkeit aus und weil es frei von unangenehmen Neben- und Nachwirkungen ist. Man wendet es in erwärmter 15%iger Lösung an.

Captain G. S. C. Hayes (Journal of the Royal Army Medical Corps 1909, No. 1) unterzog diverse Quecksilberpräparate und organische Jod-, Antimon- und Arsenverbindungen einer vergleichenden Prüfung im Militärhospital (Ro-

chester Row) bei subkutaner Applikation gegen *Lues*. Quecksilber nimmt die führende Stelle ein, Jod wird nur dann injiziert, wenn es intern nicht vertragen wird. Antimon hat keinen rechten Einfluß und wird in Zukunft nicht mehr angewendet, da es auch zu große Schmerzen bereitet.

Von organischen Arsenverbindungen bewährt sich Arsacetin am besten. Die Erfolge mit diesem Mittel waren ausgezeichnete, besonders in Fällen, die auf Quecksilber nicht reagierten. Es wurden je 0,4 g Arsacetin in 5%iger erwärmter Lösung jeden 2. Tag injiziert, bis in toto 4 g erreicht waren. Die Resultate sind bei *Schleimhautulzerationen* wie bei *Kondylomen* gleich gut; *frühzeitige Hautläsionen* werden in ganz besonders günstiger Weise beeinflußt. Ein Vorteil des Arsacetins vor den anderen Arsenverbindungen ist die Haltbarkeit seiner Lösungen.

Prof. Dr. W. Scholtz (Therapeutische Rundschau 1909, No. 13) verschreibt bei *Lues* auch Arsacetin, und zwar in 10%iger Lösung, steigend von 0,1—0,6 g. „Sobald man bei einer Dosis von 0,5—0,6 angekommen ist, wird dieselbe nur noch zweimal wöchentlich, und zwar an zwei aufeinanderfolgenden Tagen injiziert. Ich selbst habe mir ein abschließendes Urteil noch nicht bilden können, kann aber bestätigen, daß das Medikament in Dosen bis 0,5 g lokal wie allgemein sehr gut vertragen wird."

Dr. M. Milian (Le Bulletin Médical 1909, No. 45) gebraucht schon seit längerer Zeit Arsacetin zu subkutanen Injektionen gegen *Syphilis*. Die wöchentlich zweimal gegebene Dosis schwankt zwischen 0,5 und 0,6 g. Die auf die spezifischen Erscheinungen ausgeübte Wirkung ist eine sehr rasche, ohne daß jemals lokale Irritationen durch die Einspritzung hervorgerufen werden.

Professor Dr. C. Georgiewsky (Russkoje Slowo 1909, No. 89) entschloß sich im Hinblick auf die mit Arsenpräparaten erzielten Heilerfolge bei Protozoenkrankheiten, das Arsacetin *bei Rückfalltyphus* anzuwenden. Injiziert wurde, und zwar mit sehr gutem Resultat, die 10%ige Lösung.

Als erste Dosis wurde 0,15 g Arsacetin gewählt, die bald gesteigert wurde.

Die subkutanen Injektionen erfolgten während des ersten

Anfalls und der ersten Apyrexie. Sie wurden alle zwei bis vier Tage wiederholt oder an zwei aufeinanderfolgenden Tagen ausgeführt, worauf eine Unterbrechung von einer Woche folgte. Jeder Kranke erhielt drei bis vier Injektionen.

Es trat eine sehr baldige Besserung ein, und es gelang, einen weiteren Krankheitsanfall zu verhüten. Die Versuche werden fortgesetzt.

Dr. J. J. Iversen (Russki Wratsch 1909, No. 22) ist der Überzeugung, daß Arsacetin zwar noch nicht das von Ehrlich im Sinne der „Therapia sterilisans magna" gesuchte Ideal ist, daß aber seine Einführung zur Behandlung des Rückfalltyphus einen großen Fortschritt zur Bekämpfung dieser Spirillosenkrankheit bedeutet. Nachdem er 104 Fälle von *Rückfallfieber* mit Arsacetin behandelt hat, kommt er zu folgenden Schlüssen:

Arsacetin wirkt auf die Spirochaete Obermeier in mächtiger Weise ein, die schon nach kürzester Zeit aus dem Blute verschwindet. Die subjektiven Symptome, Kopfschmerzen, Gliederreißen sistieren, objektiv fehlt während des zweiten Rezidives die Milzanschwellung und Gelbsucht. Das Allgemeinbefinden der Patienten bessert sich bedeutend.

Mehr als die Hälfte aller Fälle verläuft gänzlich ohne Rezidiv, tritt ein weiteres resp. zweites und drittes Rezidiv ein, so geschieht dies erst nach langdauernder Apyrexie; der Patient wird hierdurch aber nicht sehr mitgenommen, er braucht sich nicht zu legen.

Die vorteilhafteste Dosierung ist im Anfang 0,2 g; nach 20—25 Tagen werden 0,5 g und zwar stets alle 2—4 Tage injiziert. Selten aber hat man noch höher zu gehen; größere Dosen werden auch nicht von allen Kranken vertragen und können bei Idiosynkrasie Schwindel, Leibschmerzen, Nierenentzündung oder Sehstörungen hervorrufen, weshalb Injektionen über 0,5 g Arsacetin bei Sklerotikern, Nephritikern und Lungenkranken kontraindiziert sind.

Bei 75% der Behandelten verlief das Rekurrensfieber nach Arsacetin leicht, sodaß die Patienten ambulatorisch behandelt werden konnten.

* Anmerkung: Nach den neusten Erfahrungen sollen größere Einzeldosen als 0,45 g Arsacetin nicht verabfolgt werden. Von der Arsacetin-Behandlung sind Patienten, bei denen innere Augenerkrankungen bestehen oder die eine solche überstanden haben, auszuschließen. Personen, die

bereits früher mit Arsenikalien behandelt worden sind, sollen ebenfalls keiner Arsacetin-Kur mehr unterworfen werden, da bei ihnen eine Überempfindlichkeit gegen Arsen zu befürchten ist.

Literaturauszug über Arsacetin.

Ehrlich, Chemotherapeutische Trypanosomenstudien. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 9—12.

Browning, Experimental Chemotherapy in Trypanosome Infections. British Medical Journal 16. November 1907. **Browning**, Chemotherapy in Trypanosome Infections: An experimental Study. The Journal of Pathology and Bacteriology Vol. XII, 1908.

Salmon, Le dérivé acétyle de l'atoxyl dans la maladie du sommeil. Comptes-rendus de l'Académie des Sciences No. 25, p. 1342, 22 juin 1908.

Hallopeau, Note sur les différentes voies de propagation secondaire du Tréponéma pallidum, leur rôle dans l'expression symptomatique de la maladie et la possibilité d'y mettre obstacle par un traitement local atoxylien. Bulletin de l'Académie de Médecine (Séance du 21 juillet 1908).

Neisser, Über die Verwendung des Arsacetin (Ehrlich) bei der Syphilisbehandlung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 35.

Heymann, Arsacetin bei Syphilis. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 50.

Klemperer, Zur Behandlung der perniziösen Anämie. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 52.

Lambkin and Irel, Further notes on the treatment of syphilis by arylarsonates. The Lancet, 5. December 1908.

Hayes, Synopsis of treatment of syphilis, as carried out at Rochester Row, Military Hospital. Journal of the Royal Army Medical Corps 1909, No. 1.

Labat, Einige Reaktionen zur Unterscheidung von Atoxyl und Arsacetin. Répertoire de Pharmacie 1909, No. 2.

Senator, Über Anämie und deren Behandlung. Therapeutische Rundschau 1909, No. 9.

Scholtz, Über einige neue dermatologische Heilmittel. Therapeutische Rundschau 1909, No. 13.

Georgiewsky, Heilung des Rückfalltyphus. Russkoje Slowo (Charkow) 1909, No. 89.

Röthig, Untersuchungen am Zentralnervensystem von mit Arsacetin behandelten Mäusen (sogenannten künstlichen Tanzmäusen). Frankfurter Zeitschrift für Pathologie 1909, Heft 2.

Milian, Traitement de la syphilis par un nouveau composé arsenical. Ref.: Le Bulletin Médical 1909, No. 45.

Iversen, Über die Behandlung von Rückfalltyphus mit Arsacetin. Russki Wratsch 1909, No. 22 und Münchener medicinische Wochenschrift 1909, No. 35.

Georgiewsky und Nomikosoff, Arsacetin bei Typhus recurrens. Medizinische Klinik 1909, No. 39.

Lambkin, The arylarsonate treatment of Syphilis. The British Medical Journal 1909, No. 2537.

French, Arsenical compounds in the treatment of Syphilis. The British Medical Journal 1909, No. 2537.

Kranzfeldt, Ueber die Heilwirkung des Arsacetins bei Rückfalltyphus. Therapeutische Rundschau, Odessa 1909, No. 13—14.

Arterenolum hydrochloricum

(Arterenolchlorhydrat)

(Salzsaures Dioxyphenyläthanolamin).

$(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NH_2 ; HCl$

Bei der Darstellung des synthetischen Suprarenins gelangte man zu einigen Körpern, die jenem hinsichtlich ihrer Wirkung sehr ähnlich sind. Der wirksamste unter ihnen ist Arterenol. Dieses hat, abgesehen von der etwa 2mal geringeren Giftigkeit, keine weiteren Vorzüge vor dem synthetischen Suprarenin, dem es an Haltbarkeit seiner Lösungen nicht gleichzukommen scheint. (Siehe auch das Vorwort zu Suprareninum syntheticum.)

<u>Darstellung.</u> Arterenol entsteht in analoger Weise wie Suprarenin; es gelangt hier das Aminoazetobrenzkatechin zur Reduktion.

<u>Chemisch-physikalische Eigenschaften.</u> Weißes, feinkörniges, geruchloses, luftbeständiges Kristallmehl, auf der Zunge von schwach anästhesierender Wirkung; leicht löslich in Wasser. Schmelzpunkt 141°.

<u>Identitätsreaktionen.</u> 0,05 g Arterenolchlorhydrat, in 2 ccm Wasser gelöst, geben auf Zusatz von Eisenchlorid eine schöne, smaragdgrüne Färbung. Auf Zusatz von etwas Ammoniakflüssigkeit schlägt die Farbe in karminrot um.

Die aus der wässerigen Lösung durch Ammoniak gefällte und gut gewaschene Base zeigt nach dem Trocknen im Exsikkator den Schmelzpunkt 191°.

1 Teil Arterenolchlorhydrat, in 50 Teilen Wasser gelöst und mit Salpetersäure stark angesäuert, gibt mit Silbernitrat einen weißen, käsigen Niederschlag, der in Ammoniakflüssigkeit löslich ist.

<u>Prüfung.</u> Die wässerige Lösung von Arterenolchlorhydrat 1 : 20 gebe mit Natriumazetatlösung keinen Niederschlag; verdünnte Ätzalkalien, in geringer Menge zugesetzt, geben eine Fällung, die im Überschusse des Fällungsmittels löslich ist.

0,1 g Arterenolchlorhydrat darf, auf dem Platinbleche verascht, keinen Rückstand hinterlassen.

<u>Pharmakologisches.</u> Arterenol zeigt die gleichen pharmakologischen Eigenschaften wie Suprarenin, da es in bezug

auf Blutdrucksteigerung, Gefäßverengung, Pupillenerweiterung, Diurese und Zuckerausscheidung diesem völlig gleich wirkt. Seine Giftigkeit ist sowohl subkutan als auch intravenös ganz erheblich geringer; Kaninchen vertragen das Doppelte und Dreifache der beim Suprarenin tödlichen Dosis, ohne daß eine schwere Vergiftung eintritt.

Indikationen. Für Arterenol gelten die gleichen Indikationen wie für Suprarenin, indem es die gleichen physiologischen Eigenschaften wie das aus Organen gewonnene oder synthetisch dargestellte Suprarenin besitzt. Arterenolchlorhydrat kommt in Substanz und in Lösung 1:1000 in den Handel.

Dosierung. Arterenol wird für gewöhnlich in den gleichen Mengen verwendet, wie Suprarenin (siehe dieses), doch ist seine Maximaldosis zufolge seiner geringeren Giftigkeit als mindestens doppelt so hoch liegend anzunehmen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Solut. Arterenol. hydrochl. (1:1000) (Originalpackung). 5, 10 oder 25 ccm	Arterenol ist in den gleichen Fällen indiziert wie Suprarenin. Die physiologischen Wirkungen beider Präparate sind völlig analog, desgleichen die Dosierung. Die Giftigkeit des Arterenols ist zwei- bis dreimal geringer als die des Suprarenins, sowohl subkutan wie intravenös. (Vergl. Suprarenin-Rezepte.)
Rp. (2) Arterenol. hydrochl. cryst. 0,06 (Originalpackung). (0,05 Arterenolbase = 0,061 Arterenolchlorhydrat.)	

Klinisches.

Professor Otto Loewi und Geheimrat Hans Meyer (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, 53. Band) prüften einige Ketone der Homorenonreihe, die eine ausgesprochen suprareninartige Wirkung zeigten. Eine noch höhere Wirksamkeit als jene Ketone zeigten die durch Reduktion der entsprechenden Ketone entstandenen alkoholartigen Körper. Das durch Reduktion des Aminoazetobrenz-

kaiechins entstandene Arterenol (Dioxyphenyläthanolamin) vermochte sehr *blutreiche Organe*, wie die Leber, *durch kurzes Auflegen* eines mit seiner Lösung getränkten Wattebausches *ganz anämisch* zu machen, *desgl. die Konjunktiva des Auges, Schleimhäute oder skarifizierte Epidermis.*

Die im Anfangsstadium der Fabrikation den Forschern zur Verfügung gestellten Arterenol-Präparate, die noch weniger wirksame Beimengungen enthielten, zeigten schon damals eine dem Suprarenin auch quantitativ sehr ähnliche Wirkung, die nun, bei absolut chemischer Reinheit der Substanz, völlig übereinstimmend mit dieser ist.

Priv.-Doz. Dr. Biberfeld (Medizinische Klinik 1906, No. 45) stellte im pharmakologischen Institute der Universität Breslau *Versuche an Tieren* mit einigen dem Suprarenin ähnlichen Körpern an. Am nächsten kam diesem in der Wirkung das Arterenol und war ihm *in bezug auf Blutdruck* absolut gleich. „Seine Giftigkeit ist sowohl subkutan als auch intravenös ganz erheblich geringer; in einigen Versuchen vertrugen Kaninchen das Doppelte und Dreifache der beim Suprarenin tödlichen Dosis, ohne daß eine schwere Vergiftung eintrat."

Dr. Herm. Euler (Heidelberger Habilitationsschrift 1907) ging bei der Prüfung des Arterenols in gleicher Weise vor wie beim Homorenon (siehe dieses). Auch das Präparat wurde bei 100 klinischen Patienten zur Anwendung gebracht und hat in keinem einzigen Falle Begleiterscheinungen gezeigt. Zweimal traten Nachblutungen auf, in beiden Fällen war auf 1 ccm $2^{0}/_{0}$ige Novocainlösung 1 Tropfen der $1^{0}/_{00}$igen Arterenollösung gegeben worden. Die im Verhältnis zu Suprarenin *rasch wieder abklingende Anämie nach Arterenol* ist entschieden in manchen Fällen ein Vorzug, der aber dann weniger befriedigt, wenn es sich um länger dauernde chirurgische Eingriffe handelt.

Literaturauszug über Arterenol.

Loewi und Meyer, Über die Wirkung synthetischer, dem Adrenalin verwandter Stoffe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, 53. Bd.

Biberfeld, Pharmakologische Eigenschaften eines synthetisch dargestellten Suprarenins und einiger seiner Derivate. Medizinische Klinik 1906, No. 45.

Euler, Pulpentod, natürliche und synthetische Nebennierenpräparate. Österreichische Zeitschrift für Stomatologie 1907, Heft 8—11.

Liske, Synthetische Nebennierenpräparate; Arterenol usw. Therapeutische Neuheiten 1908.

Benzonaphtolum „Hoechst“

(Benzonaphtol)

(Benzoyl-β-Naphtol).

$C_{10}H_7 \cdot O \cdot CO \cdot C_6H_5$

Benzonaphtol ist eine Verbindung von Benzoësäure und β-Naphtol, die zuerst von Yvon und Berlioz, dann von Ewald für die Behandlung von Darmaffektionen empfohlen wurde, da sie im Darm freies Naphtol abspaltet. Die günstigen Erfahrungen der genannten Kliniker wurden späterhin besonders von französischen Ärzten bestätigt.

Darstellung. Benzonaphtol wird erhalten durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf β-Naphtolnatrium und nachfolgender Umkristallisation des Reaktionsproduktes aus heißem Alkohol.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Benzonaphtol stellt ein sehr leichtes, fast weißes, in Wasser unlösliches Pulver dar, das in 6 Teilen heißem Weingeist löslich ist und bei 108° schmilzt.

Identitätsreaktionen. Erhitzt man 1 g Benzonaphtol, vermischt mit 2 g Ätzkalk, bis zur Verkohlung und leitet die hierbei entweichenden Dämpfe in etwas Wasser, so riecht dasselbe deutlich nach Benzol und wird durch verdünnte Eisenchloridlösung schwach grünlich gefärbt. Auf Zusatz von Ammoniak tritt eine deutlich bläuliche Fluoreszenz ein.

Prüfung. Benzonaphtol soll sich in 6 Teilen heißem Weingeist vollständig klar lösen.

Wird 1 g Benzonaphtol mit 10 ccm Wasser geschüttelt und filtriert, so darf das Filtrat, mit Salpetersäure angesäuert, durch Silbernitratlösung nicht verändert werden.

Schüttelt man 1 g Benzonaphtol mit 10%iger Natronlauge und filtriert sofort, so darf das Filtrat weder nach dem Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure eine Trübung geben, noch, mit Chloroform gekocht, eine grünliche Färbung zeigen.

Auf Platinblech erhitzt soll 0,1 g Benzonaphtol einen wägbaren Rückstand nicht hinterlassen.

Pharmakologisches. Benzonaphtol passiert den Magen unzersetzt und wird erst in dem alkalischen Darmsaft in seine Komponenten zerlegt. Die Benzoësäure verläßt den Organismus als Hippursäure, während das β-Naphtol im Darme seine

energisch antiseptische Kraft entfalten kann. Abgesehen von dieser desinfizierenden Wirkung ist das Benzonaphtol für den menschlichen Organismus vollkommen indifferent, so daß Dosen bis zu 5 g täglich von Erwachsenen und 2 g täglich von Kindern genommen werden können.

Indikationen. Das Benzonaphtol ist mit sehr gutem Erfolge gegeben worden bei allen Diarrhöen, die auf infektiöser Basis beruhen. Auch die Diarrhöen der Phthisiker werden günstig beeinflußt, ebenso die Sommerdiarrhöen der Kinder.

Dosierung. Erwachsenen verabfolgt man mehrmals täglich 0,5 g in Pulverform bis zu 5 g. Die durchschnittliche Dosis für Kinder beträgt 0,1—0,2 g pro dosi mehrmals täglich bis zu 1 resp. 2 g.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Benzonaphtol. . . . 0,5 D. tal. dos. Nr. X. S. Tägl. bis zu 10 Pulver mit etwas Wasser zu nehmen (für Erwachsene).		Rp. (4) Benzonaphtol. . . . 0,5 Acid. tannic. . . . 0,1 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. S. Tägl. 3 Pulver zu nehmen (Lemoine).	Magen- und Darmaffektionen auf infektiös. Basis, Sommerdiarrhoe der Kinder.
Rp. (2) Benzonaphtol. 0,1 (—0,2) D. tal. dos. Nr. X. S. Tägl. bis zu 10 Pulver mit etwas Wasser zu verabreichen (für Kinder).	Magen- und Darmaffektionen auf infektiös. Basis, Sommerdiarrhoe der Kinder.	Rp. (5) Benzonaphtol. Sacchar. alb. aa . . 0,2 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. VI. S. 3mal tägl. 1 Pulver zu nehmen (für Kinder).	
Rp. (3) Benzonaphtol. . . 0,4 Bismuti salicyl. . . 0,6 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. S. Tägl. 3 Pulver in Oblaten zu nehmen (Lemoine).		Rp. (6) Benzonaphtol. Bismut. salicyl. aa 0,15 Natrii bicarbonic. . 0,2 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. VI. S. 3mal tägl. 1 Pulver zu nehmen (Ewald, Comby).	Dyspepsie

---

Klinisches.

Geh. Rat Prof. Dr. Ewald (Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 26 und 27) hat sich von den deutschen Forschern besonders des Benzonaphtols angenommen und wendet

dasselbe bei allen denjenigen Prozessen an, *wo infolge einer Atonie des Intestinaltraktus die Bildung abnormer Zersetzungsprodukte begünstigt und damit ein dauernder Reizzustand im Darm geschaffen wird.* Ewald empfiehlt eine Kombination von Benzonaphtol, Bismutum salicylicum und Resorcin. āā mit einem aromatischen Pflanzenpulver als Schachtelpulver und läßt davon 2stündlich einen Teelöffel voll nehmen, weil er auf die möglichst andauernde Zufuhr des Antiseptikums besonderen Wert legt. Geheimrat Ewald faßt seine Erfahrungen mit Benzonaphtol dahin zusammen, daß die Besserung der subjektiven und objektiven Krankheitssymptome nach längerem Gebrauch des Mittels in Gaben von 2—5 g pro die häufig eine ganz eklatante ist. Für die interne Applikation scheint ihm das Benzonaphtol ein recht brauchbares, wirkungsvolles Mittel zu sein, welches vor dem Resorzin und Salol den Vorzug einer stärkeren antiseptischen Wirkung haben soll und im Gegensatz zu letzterem bei längerem Gebrauch nicht die Gefahr einer Karbolintoxikation befürchten läßt.

Dr. Gilbert (Les Nouveaux Remèdes 1892, pag. 234) veröffentlicht eine Studie über die therapeutische Anwendung des Benzonaphtols. Durch Versuche an Hunden mit Magenfistel konnte er nachweisen, daß das Benzonaphtol die Magensekretion weder quantitativ noch qualitativ irgendwie beeinflußt. Es wird erst im Darm zerlegt und wirkt hier sehr günstig. Er hat es bei den verschiedensten *abdominalen Affektionen* angewendet und ganz besonders gute Erfolge bei den einfachen Fällen von *Diarrhoe* ohne Komplikationen erzielt. Hier brachte es, in Dosen von 3—4 g täglich gegeben, fast immer schnelle Heilung. Aus diesen Gründen verdient das Benzonaphtol nach Gilberts Ansicht einen Platz in unserem Arzneischatze.

Dr. M. Brück (Pester medizinisch-chirurgische Presse 1892, No. 46) hat das Benzonaphtol bei *Magen- und Darmerkrankungen der Kinder* in 38 Fällen angewendet. Das Mittel wurde in Pulverform gegeben und seiner Geschmacklosigkeit wegen von kleinen Kindern in Wasser, von größeren in Oblaten gern genommen. Die Dosierung betrug im 1. Lebensjahre täglich 0,04—0,15 g, 0,2 g im 2. und 3. Jahre, 0,3 g im 4.—7. Jahre und 0,4 g im 8.—14. Jahre. Die fötiden Stühle wurden alsbald geruchlos, und hiermit bilden sich alle jene Erscheinungen zurück, die mit Resorption der putriden Stoffe einhergehen.

Auch bei tuberkulösen Diarrhöen hat sich nach dem Verfasser das Benzonaphtol symptomatisch gut bewährt.

Dr. M. Comby (Journal Médical de Bruxelles 1900, No. 42) empfiehlt für *dyspeptische Erkrankungen* folgendes Rezept: Natr. bicarbonic. 0,2, Bismut. salicylic., Benzonaphtol. aa 0,15, 3 mal täglich 1 Pulver.

Dr. Gilbert und Dr. Gabrun (Bulletin de la Société de Biologie, Paris 1898) haben durch eine eigenartige Versuchsanordnung nachgewiesen, *daß das Benzonaphtol im Darme antiseptisch wirksam ist.* Es wurde an einem gesunden Menschen durch komplizierte Versuche die Zahl der in 1 mg. Kot vorhandenen Mikroorganismen bestimmt; dann erhielt der Betreffende durch 37 Tage hindurch täglich 3,5 – 4,0 g Benzonaphtol. Nach dieser Zeit wurde die Bakterienzahl bestimmt. Hierbei ergab sich das Resultat, daß durch die Benzonaphtolmedikation die Menge der Mikroorganismen auf weniger als ein Drittel gesunken war.

Dr. G. Lemoine (Nord Médical 1899, pag. 86) hat das Benzonaphtol bei verschiedenen Formen von *Diarrhoe* erprobt und empfiehlt, es in Verbindung mit Bismutum salicylicum oder mit Tannin zu geben.

Dr. Parisot (Revue Médicale de l'Est 1898) berichtet über Verwendung von Benzonaphtol bei *Pruritus senilis.* Zuerst gibt er ein Abführmittel, und dann erhält der Patient bei Milchdiät täglich 2,0 g Benzonaphtol. Schon nach 24 Stunden hat meist das Jucken aufgehört.

Literaturauszug über Benzonaphtol.

Yvon et Berlioz, Un nouveau antiseptic intestinal, le benzoate de Naphtol ou Benzonaphtol. Bulletin de Médecine, 10 novembre 1891.

Ewald, Zur Diagnose und Therapie der Krankheiten des Verdauungstraktus. Das Benzonaphtol. Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 26 und 27.

Boas, Umschau über die neueren Arzneimittel im Jahre 1892. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 30.

Gilbert, Les Nouveaux Remèdes 1892, pag. 234.

Brück, Benzonaphtol bei Magen- und Darmerkrankungen der Kinder. Pester medizinisch-chirurgische Presse 1892, No. 46.

Gilbert und Gabeun, Desinfektionswirkung des Benzonaphtols im Darmkanal. Bulletin de la Société de Biologie, Paris 1898. (Ref.: Pharmazeutische Zentralhalle 1898, No. 25, pag. 437.)

Parisot, Revue Médicale de l'Est 1898, 15 décembre.

Lemoine, Nord Médical 1899, pag. 86.

Comby, Traitement médicamenteux de l'anémie des nourrissons dyspeptiques. Journal Médical de Bruxelles 1900, No. 42.

Edlefsen, Untersuchungen über die Ausscheidungen und den Nachweis des β-Naphtols im Harn nach Einführung kleiner Dosen von Benzonaphtol. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, Heft 6.

Benzosolum

(Benzosol)

(Benzoylguajakol).

$C_6H_4 < \begin{matrix} O \cdot CH_3 \\ O \cdot CO \cdot C_6H_5 \end{matrix}$

Benzosol wurde von Bongartz zuerst dargestellt und 1891 von Dr. Walzer und Dr. Hughes als ungiftig und reizlos wirkendes Ersatzmittel des Kreosots und Guajakols in die Therapie der Phthise eingeführt.

Wenn es auch bis jetzt noch nicht gelungen ist, eine direkte Beeinflussung des tuberkulösen Prozesses durch Kreosot und seine Derivate nachzuweisen, so spricht doch die praktische Erfahrung einer großen Anzahl von Ärzten für die Zweckmäßigkeit dieser zuerst von Sommerbrodt empfohlenen Therapie. Es schien deshalb sehr wichtig, ein Präparat zu besitzen, welches nicht wie Kreosot und Guajakol den meisten Patienten schon durch den Geruch widerlich ist oder gar, wie jene Mittel, ätzende Eigenschaften besitzt. Das von uns dargestellte Benzosol besitzt diese Nachteile nicht, sodaß seine therapeutisch wertvolle Wirkung uneingeschränkt zur Geltung kommt. (Das Gleiche gilt vom Gujasanol, siehe dieses.)

Darstellung. Benzosol wird durch Einwirkung von Benzoylchlorid auf Guajakolnatrium erhalten. Das hierbei entstehende Natriumchlorid wird mit Wasser ausgewaschen und das Roh-Benzosol durch mehrfache Umkristallisation aus Alkohol gereinigt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, farblose Kristalle von schwachem Guajakolgeruch, unlöslich in Wasser, löslich in der gleichen Menge heißem Weingeist, schwer löslich in kaltem Äther. Schmelzpunkt 60°—61°.

Identitätsreaktionen. Kocht man 0,1 g Benzosol mit 10%iger alkoholischer Natronlauge, so tritt zunächst Lösung ein, dann erstarrt die Flüssigkeit plötzlich zu einer weißen, gallertartigen Masse. Beim Kochen tritt der Geruch nach Benzoësäure-Äthylester auf. Löst man die weiße Masse in salzsäurehaltigem Wasser, fügt einige Tropfen Eisenchlorid-

lösung und darauf tropfenweise Ammoniakflüssigkeit bis zur neutralen oder ganz schwach alkalischen Reaktion hinzu, so erhält man eine trübe Flüssigkeit, welche vorübergehend eine violette Färbung annimmt.

Prüfung. In heißem Weingeist soll Benzosol (1 : 10) klar, farblos und neutral löslich sein.

Wird 1 g Benzosol mit 10 ccm Wasser geschüttelt und filtriert, so soll das Filtrat, mit verdünnter Salpetersäure angesäuert, durch Silbernitratlösung nicht verändert werden.

Auf Platinblech erhitzt, soll 0,1 g Benzosol ohne wägbaren Rückstand verbrennen.

Pharmakologisches. Benzosol wird von dem sauren Magensafte in keiner Weise verändert. Infolgedessen fällt nach Eingabe dieses Präparates das beim Kreosot so lästige Aufstoßen fort. Erst im alkalischen Darmsaft wird das Benzosol in Guajakol und Benzoësäure gespalten und vermag dann besonders bei Phthise in doppelter Weise seine Wirksamkeit zu entfalten. Erstens werden lokal die infektiösen Prozesse im Darm, die ja gerade bei der Lungentuberkulose so häufig sind, durch die antiseptische Kraft des entstandenen Guajakols erheblich eingeschränkt, und dann kann das Guajakol nach seiner Resorption im gesamten Organismus zur günstigen Einwirkung gelangen. Auch die Benzoësäure dürfte als Expektorans nicht bedeutungslos sein.

Indikationen. Benzosol ist überall da mit Vorteil anzuwenden, wo eine Kreosot- oder Guajakol-Therapie angezeigt erscheint, also besonders in allen Fällen von inzipienter Phthise. Von besonders großem Wert ist das Mittel bei allen Fällen, die durch Darmtuberkulose kompliziert sind. Günstig wird durch Benzosol auch die Cystitis beeinflußt. — Von vielen Autoren ist es auch bei Diabetes mellitus mit dem Erfolg angewendet worden, daß der Zucker im Urin verschwand oder auf ein Minimum reduziert wurde.

Dosierung. Benzosol wird am besten als Pulver verordnet, 0,25 bis 0,3 g, 3mal täglich nach dem Essen zu nehmen. Wenn nötig kann man bis auf 3mal 0,6—0,8 g gehen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Benzosol . . . . 0,5 D. tal. dos. Nr. XV. S. 3mal täglich 1 Pulver nach dem Essen zu nehmen (Sahli, Hughes, Walzer).	Lungentuberkulose, chronische Bronchitis, chronischer Magen- und Darmkatarrh, tuberkulöse und typhöse Diarrhöen, Cystitis, Diabetes mellitus.
Rp. (2) Benzosol . . . . 0,3 Sacchar. lact. . . . . . 0,3 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. S. 3mal täglich nach dem Essen 1 Pulver zu nehmen (Aspinall).	
Rp. (3) Benzosol . . . . 5,0 Ol. Menth. piperit. . . 0,1 M. f. trochisci Nr. XX. S. 3mal täglich 1–2 Plätzchen nach dem Essen zu nehmen.	

Klinisches.

I. Benzosol bei tuberkulösen Affektionen und Darmkrankheiten.

Dr. Walzer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, Seite 1253) bezeichnet die Darstellung des Benzosols als einen wirklichen und bedeutenden Fortschritt in der medikamentösen Behandlung der Lungenphthise. Er hat das Präparat bei Patienten in den verschiedensten Stadien der Krankheit erprobt. Über seine Resultate berichtet er folgendes: „Die Wirkungen des Benzosols äußerten sich darin, daß sehr bald die quälenden Hustenanfälle gekürzt und gemildert wurden, der Auswurf, der teilweise sehr kopiös war, sich verringerte, und die hektischen Schweiße nachließen; wenn letztere auch bei einigen wiederkehrten, so waren sie doch nicht mehr so profus wie vorher. Besonders besserte sich noch der Appetit und mit ihm das Allgemeinbefinden. Den besten Maßstab hierfür bot uns die Zunahme des Körpergewichtes, die in allen Fällen nach einiger Zeit auftrat."

Dr. Hughes (Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, Seite 1435) erprobte das Benzosol an mehr als 20 Phthisikern

und war mit dem Erfolge recht zufrieden. „Alle Patienten nahmen das Mittel sehr gern; sie erklärten, daß es den Appetit fördere und sie sich kräftiger fühlten; manche gaben von selbst an, der Husten sei ihnen wesentlich erleichtert. Diese Meinungen sind deshalb von Bedeutung, weil sie von langjährigen Phthisikern herrühren, welche geraume Zeit hindurch Kreosot eingenommen hatten." — Objektiv war nachweisbar, daß von 17 Patienten 14 mit *stationärer Phthise* im Laufe eines Monats durchschnittlich 2,2 kg an Körpergewicht zunahmen; bei mehreren davon schwanden die Rasselgeräusche binnen kurzer Zeit vollständig oder nahmen an Intensität oder Extensität bedeutend ab. — Sein Urteil über das Benzosol gibt Verfasser dahin ab, daß er es für einen passenden Ersatz des Kreosots halte. „Wenn ich schon auf die diätetischen und klimatischen Heilmittel bei der Phthise den größten Wert lege, so sieht man sich in der Praxis manchmal genötigt, ein Medikament zu Hilfe zu ziehen. In diesem Falle wird das Benzosol seine Unterstützung nicht versagen."

Dr. Mark A. Brown (The American Therapist, September 1897) hat bei der Behandlung der *tuberkulösen Diarrhoe* mit Benzosol ganz ausgezeichnete Erfolge gehabt. Die Zahl der Stühle nahm ab, die wässerigen Entleerungen bekamen festere Konsistenz und die Patienten wurden in ihrem Ernährungszustande gehoben. So wurde, selbst wenn die Krankheit schon zu weit fortgeschritten war, doch das Leben verlängert und vor allem das subjektive Empfinden erheblich gebessert.

Dr. J. V. Kófron (The American Therapist, Juni 1896) berichtet über die Erfahrungen, die er mit Benzosol in der Hospital- und Privatpraxis gemacht hat. Die Eigenschaft des Benzosols, den Magen unzerlegt zu passieren und erst im Darm zu zerfallen, begründet nach ihm zwei außerordentliche Vorteile des Präparates vor Kreosot und ähnlichen Medikamenten. Das bei diesen so lästige Aufstoßen tritt nicht ein, und das im Darm frei werdende Guajakol kann ungehindert seine antiseptischen Eigenschaften entfalten. Verfasser verschrieb Benzosol bei folgenden Affektionen mit gutem Erfolge bei *beginnender Lungentuberkulose, chronischer Bronchitis, tuberkulösen Diarrhöen, chronischem Magenkatarrh, Darmkatarrh und Typhus abdominalis.* Bei den

Fällen von *Lungentuberkulose* brachte die Anwendung des Benzosols, 0,25 g 4mal täglich, eine Verminderung des Hustens und des Auswurfes und setzte die Fiebertemperatur herab; die vorher stark belegte Zunge wurde rein und der Appetit nahm zu. Ähnlich waren die Resultate *bei chronischer Bronchitis*. — Ganz überraschend waren seine Erfolge bei der Behandlung *der tuberkulösen Diarrhöen*, bei denen andere Mittel nur geringen Erfolg gehabt hatten. In Dosen von 0,25 g alle 4 Stunden gegeben, hat es einen spezifischen Einfluß auf die *konsumierenden Diarrhöen*, auf die Erholung des Darmtraktus und das Allgemeinbefinden des Patienten. — Auch die Fälle von *Magen- und Darmkatarrh* gelangten unter Benzosol-Behandlung zur raschen Heilung. — Bei den 3 Fällen von *Typhus abdominalis*, die ausschließlich mit Benzosol behandelt wurden, stieg die Temperatur niemals über 37,2°, das Allgemeinbefinden war gut und die Diarrhöen sistierten bald.

Prof. Dr. V. W. Gayle (Kansas City Lancet, Dezember 1898) schreibt in einem Artikel über „Kreosot und seine Derivate": „Benzosol ist ein vielgebrauchter Körper aus dieser Reihe. Es zerfällt zum größten Teil erst im Dünndarm und ist eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes bei *Diarrhoe und Duodenaldyspepsie*. Bei chronischer Bronchitis hat es mir ausgezeichnete Resultate ergeben; der Husten ließ schnell nach. Auch bei Cystitis kann es verordnet werden."

Dr. Mark W. Peyser (Virginia Medical Semi-Monthly 1898) hat das Benzosol bei verschiedenen Formen von *akuter und chronischer Bronchitis* mit gutem Erfolge verwendet.

Prof. Dr. Georg Frank-Butler (The American Therapist, Februar 1897) stellte fest, daß Benzosol bei *Tuberkulose* mit sehr günstigem Erfolge angewendet wird, so in Fällen von *Lungentuberkulose, tuberkulöser Peritonitis usw.* „Ich habe mich überzeugt, daß Benzosol entschiedene Vorzüge vor Kreosot besitzt: 1. kann es in steigenden Dosen gegeben werden, ohne Verdauungsstörungen zu verursachen, 2. scheint es die Hämoptysen besser als Kreosot zu beeinflussen. Unter dem Einfluß des Medikamentes wird die Atmung ruhiger, auch das Körpergewicht nimmt infolge der geringeren Bronchialreizung und der schwächeren Sputumsekretion zu." Verfasser zieht es auch dem Guajakolkarbonat und auch jedem anderen

Kreosotpräparat vor. Die bei *Lungentuberkulose vorkommende Diarrhoe* wird durch Benzosol günstig beeinflußt. Ferner hat Prof. Butler das Benzosol als *Darmantiseptikum bei verschiedenen Formen der Diarrhoe* gegeben. So in einem Falle von *puerperaler Sepsis*, bei jahrelang bestehender *chronischer Diarrhoe*, bei *typhösem Fieber usw.*, überall mit gutem Erfolge. Auch bei der *Sommerdiarrhoe der Kinder* bewährte es sich ausgezeichnet. Bei Cystitis wird der alkalische Urin durch innerlich gegebenes Benzosol bald wieder sauer und bleibt es. Auch als Cholagogon hat das Benzosol sich immer gut bewährt.

Dr. Samuel E. Earp (The Cincinnati Lancet Clinic, Februar 1908, No. 8) rühmt am Benzosol die Geschmacklosigkeit und das Fehlen des beim Kreosot so lästigen Aufstoßens. In der Behandlung der *Phthisis pulmonum* hat er folgende Resultate damit erzielt: 1. Nachlassen des Hustens, 2. verminderte Sekretion, 3. Zunahme des Appetits, 4. Gewichtszunahme. Außer bei Lungentuberkulose hat sich ihm das Benzosol bei Neigung zu *chronischer Diarrhoe* und bei *Cystitis* gut bewährt.

Dr. Mark W. Peyser (Gaillards Medical Journal, 1902, No. 3) hat das Benzosol sowohl bei *Lungenerkrankungen* als bei *Blasenaffektionen* erprobt und es als ausgezeichnet wirksam gefunden. Die Lungenerkrankungen, die er damit behandelte, betrafen nicht nur *Tuberkulose*, sondern auch *Bronchitiden* und *Pneumonien*; auch bei diesen hat er einen vollen Erfolg erzielt.

Prof. Dr. Hermann Eichhorst (Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 17) gibt in einem klinischen Vortrage bemerkenswerte Anregungen zur Individualisierung der Hustenmittel resp. Expektorantien. Da die meisten *Entzündungen der Luftwege* auf eine Infektion mit Bakterien zurückzuführen sind, so sollte man folgerichtig von Desinfizientien ausgedehnten Gebrauch machen. Die Neuentdeckungen haben keine Vorteile vor dem Benzosol gebracht, weshalb er dieses mit Vorliebe anwendet, zumal hierbei keinerlei Belästigungen des Magens auftreten. E. verordnet das Benzosol in Dosen von jeweils 0,5 g. dreimal täglich, mit Elaeosaccharum Menthae piperitae.

II. Benzosol bei Diabetes mellitus.

Dr. Piatkowsky (Przeglad Lekarski 1892, No. 44, 45 und 47) berichtet aus der medizinischen Klinik des Prof. Dr. Korczynski in Krakau über die Anwendung des Benzosols als Heilmittel bei *Zuckerharnruhr*. Die Versuche wurden mit der größten Genauigkeit ausgeführt, alle Kranken standen unter genauester Kontrolle. Die Ergebnisse, zu denen Verfasser gelangt, berechtigen, das Benzosol als ein wirksames Heilmittel gegen *Diabetes mellitus* anzusehen; das Benzosol vermindert entschieden die Gesamtmenge des Urins, vermindert deutlich das spezifische Gewicht desselben und die prozentuelle Zuckerausscheidung; mithin wird auch die tägliche Zuckerproduktion unzweifelhaft — in einigen Fällen bedeutend, in anderen weniger — herabgedrückt. Gleichen Schritt mit dieser nachweisbaren Verminderung des Zuckergehaltes hält auch die Zunahme des Körpergewichtes der Kranken; der allgemeine Kräftezustand und die Ernährung bessern sich auffallend. Diese Besserung betrifft sowohl Fälle, die früher anderweitig in Behandlung standen, wie auch solche, die nicht behandelt waren, auch ohne Rücksicht, ob der Zuckergehalt vor der Behandlung ein bedeutender war, oder ein geringer. Wenn auch Fälle vorkamen, wo trotz Anwendung des Benzosols der Traubenzucker aus dem Harn nicht gänzlich verschwand, so wurde dennoch auch in den schwersten Fällen eine bedeutende, entschiedene Besserung konstatiert, und schwere Diabetesfälle nahmen eine milde, für den Organismus weniger nachteilige Form an. Zugunsten des Mittels spricht der Mangel jeglicher nachteiliger Nebenwirkung. Benzosol besitzt weder Geschmack noch Geruch und löst sich erst im Darm auf.

Dr. J. Blake White (American Medico-Surgical Bulletin, 1. Dezember 1895) kommt, nachdem er Benzosol bei mehreren Fällen von *Diabetes* angewandt hat, zu dem Schluß, daß dieses

1. die nervösen Zentren anregt,
2. den Appetit steigert,
3. die spezifische Schwere des Urins herabsetzt,
4. die Zuckerbildung und dadurch auch die Zuckerausscheidung beschränkt.

Dr. N. P. Aspinall (The American Therapist, Juni 1898) behandelte 3 Fälle von *Diabetes* mit Benzosol. Die Patienten erhielten 3—4 mal täglich 0,3 g Benzosol. Der Erfolg war in allen 3 Fällen ausgezeichnet. Sämtliche Symptome der Krankheit schwanden bald, der Urin enthielt keine Spur Zucker, und das Körpergewicht nahm beträchtlich zu.

Dr. H. M. Bounnell (Indiana Medical Journal 1896) gab in einem Fall von schwerem *Diabetes* 3 mal täglich 0,3 g Benzosol. Das Resultat war sehr gut. Der Zuckergehalt nahm bis auf eine Spur ab, eine vorher bestehende Furunkulose verschwand, und der Patient nahm 20 Pfund an Körpergewicht zu.

Literaturauszug über Benzosol.

Sahli, Über das benzoesaure Guajacol und über die Ursachen der günstigen therapeutischen Wirkung der Kreosot- und Guajacolpräparate bei gewissen Fällen von Lungentuberkulose. Correspondenzblatt für Schweizer Ärzte 1890, No. 16 (Ref. Therapeutische Monatshefte 1891, Heft 2.)

Walzer, Über Benzoyl-Guajakol als Ersatzmittel des Kreosots. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 45.

Hughes, Das Benzosol als Ersatz des Kreosots. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 53.

Piatkowsky, Benzosol als Heilmittel bei Zuckerharnruhr. Przeglad Lekarski 1892, No. 44, 45 und 47 (Ref. Zentralblatt für klinische Medizin 1893, No. 37).

Lias, Benzosol. Wiener klinische Wochenschrift 1893, No. 21.

Blake-White, A Contribution to the Therapeutics of Diabetes. American Medico-Surgical Bulletin, December 1895.

Kéfron, The American Therapist, June 1896.

Bounnell, Benzosol bei Diabetes. Indiana Medical Journal 1896

Butler, The Therapeutics of Benzosol. The American Therapist, February 1897.

Brown, Benzosol zur Behandlung der tuberkulösen Diarrhoe. The American Therapist, September 1897.

Aspinall, Three cases of Diabetes mellitus treated with Benzosol. The American Therapist, June 1898.

Peyser, Benzosol in diseases of the respiratory apparatus. Virginia Medical Semi-Monthly 1898.

Gayle, Kreosot und seine Derivate. Kansas City Lancet, December 1898.

Earp, Some of the uses of Benzoate of Guajacol with illustrative cases. The Cincinnati Lancet Clinic 1902, No. 8.

Peyser, Benzoate of Guajacol. Gaillards Medical Journal 1902, No. 3.

Eichhorst, Über Expektorantien. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 17.

Dermatolum

(Dermatol)

(Basisch gallussaures Wismut).

C H O Bi

Die Entdeckung, daß verschiedene chemische Substanzen die Eiterung verhüten können, führte in den 70er und 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts zu einer zu weit ausgedehnten Anwendung derartiger Mittel, deren Gefährlichkeit für den Organismus man nicht kannte, und für die man noch keine genauen Indikationen festgesetzt hatte. Die infolgedessen sich häufenden Fälle von Intoxikationen sowohl bei den Kranken als auch bei den Operateuren mahnten bald zur Vorsicht, und als die Bakteriologie uns späterhin lehrte, daß eine reine, aseptische Wunde keines Antiseptikums zur Heilung bedürfe, entwickelte sich naturgemäß das Bestreben, die Antisepsis zu umgehen und sie durch die Asepsis zu ersetzen. Wenn nun auch dieses Ziel gegenwärtig von der klinischen Chirurgie in fast idealer Weise erreicht worden ist, so haben doch die Antiseptika für die praktische Medizin nichts an ihrer Bedeutung verloren. Denn die Wunden, die der praktische Arzt zur Behandlung bekommt, sind ja meist nicht aseptisch und brauchen daher eine antiseptische Behandlung. Hierbei kommt es in vielen Fällen nicht so sehr darauf an, die Bakterien zu töten, als vielmehr deren Entwicklung so zu hemmen, daß sich der natürliche Heilungsprozeß der Wunde ungestört vollziehen kann. Einer Anzahl von Antiseptizis kommt ferner eine günstige Beeinflussung der Dermatosen zu, wie auch einige von ihnen sich bei interner Darreichung von nicht zu unterschätzendem Werte bei Magen- und Darmaffektionen erwiesen haben.

Von den vielen Mitteln, welche in den letzten Jahren zur Empfehlung gelangten, hat sich wohl keines so fest im Arz-

neischatz eingebürgert, wie das im Jahre 1891 von Heinz und Liebrecht dargestellte Dermatol, welches in die Praxis als austrocknendes und adstringierend wirkendes Antiseptikum eingeführt wurde.

Die Erfahrungen zahlreicher Autoren haben die ausgezeichnete Verwendbarkeit des Dermatols in der chirurgischen, gynäkologischen, dermatologischen, ophthalmologischen, oto-, rhino- und laryngologischen Praxis bestätigt und gleichzeitig die Indikationen für seinen Gebrauch sehr erweitert. So haben namentlich die Untersuchungen von Colasanti und Dutto u. a. dahin geführt, daß heute das Dermatol nicht nur äußerlich als Wundheilmittel, sondern auch innerlich als eines der besten, unschädlichen, lokal wirkenden Mittel der modernen Therapie bei Magen- und Darmerkrankungen ausgedehnte Verwendung findet.

Darstellung. Dermatol wird hergestellt aus Wismutnitrat und Gallussäure.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Zitronengelbes, amorphes, geruch- und geschmackloses Pulver. Dermatol ist in Äther, Wasser und Weingeist unlöslich und verkohlt beim Erhitzen, ohne zu schmelzen, unter Hinterlassung eines gelben Rückstandes.

Identitätsreaktionen. Wird 0,1 g Dermatol mit überschüssigem Schwefelwasserstoffwasser geschüttelt, so entsteht ein schwarzer Niederschlag; die filtrierte, zum Kochen erhitzte und wieder erkaltete Flüssigkeit färbt sich auf Zusatz einiger Tropfen verdünnter Eisenchloridlösung blauschwarz.

Prüfung. Wird 1 g Dermatol behutsam verascht, der Rückstand mit Hilfe von 2,5 ccm verdünnter Salpetersäure gelöst, vorsichtig eingedampft und geglüht, so sollen mindestens 0,52 g Wismutoxyd zurückbleiben.

Wird das Wismutoxyd in Salpetersäure aufgenommen und auf 20 ccm verdünnt, so darf diese Lösung weder durch Baryumnitrat-, noch durch Silbernitratlösung, noch durch 2 Raumteile verdünnter Schwefelsäure verändert werden und soll, nach Zusatz von überschüssiger Ammoniakflüssigkeit ein farbloses Filtrat geben.

1 g Dermatol löse sich in 5 ccm Natronlauge klar auf. Wird 1 g Dermatol mit 5 ccm verdünnter Schwefelsäure und 3 Tropfen Diphenylaminlösung angeschüttelt, so soll nach dem Unterschichten mit Schwefelsäure keine blaue Zone entstehen.

Schüttelt man 1 g Dermatol mit 10 ccm Äther und verdunstet das Filtrat in einem Porzellanschälchen, so darf ein etwa verbleibender Rückstand nach dem Lösen in wenig absolutem Alkohol mit Eisenchloridlösung nicht blauschwarz gefärbt werden.

Wird eine Mischung von 1 g Dermatol und 5 ccm einer 7%igen Salzsäure nach Gutzeit auf Arsen geprüft, so darf innerhalb 2 Stunden keine Arsenreaktion eintreten.

Pharmakologisches. Zwei Eigenschaften sind es besonders, die das Dermatol vor allen anderen Antiseptizis auszeichnen, seine Unresorbierbarkeit und seine absolute Ungiftigkeit. Im Tierexperiment ist es überhaupt nicht, gleichviel bei welcher Applikation, gelungen, jemals eine Giftwirkung festzustellen, und die klinische Erfahrung hat dies für den menschlichen Organismus bestätigt. Auch lokal sind niemals irgendwelche Reizerscheinungen beobachtet worden. — Die starke antibakterielle Kraft des Dermatols kann infolge seiner Unlöslichkeit nur da sich zeigen, wo es möglich ist, das Pulver direkt mit den Eitererregern in Kontakt zu bringen.

Indikationen. In der Chirurgie eignet sich das Dermatol besonders zum Verband bei aseptisch angelegten Operationswunden oder sonstigen nicht zu stark verunreinigten Verletzungen. Auch in der operativen Gynäkologie hat es sich vor allem bei frischen Wunden (Laparotomiewunden), aber auch bei älteren Wunden mit Defekten, bei gereinigten Höhlenwunden und Dammplastiken bewährt. Seine vorzüglich austrocknende Wirkung zeigte sich bei der rhinologischen und otiatrischen Verwendung, z. B. bei Otitis externa und media purulenta und bei der Nachbehandlung galvanokaustischer Operationen in der Nasenhöhle. — Von Dermatologen ist es mit gutem Erfolge bei Eczema acutum, Intertrigo, Verbrennungen, Schweißfüßen, Ulcera cruris u. v. a. Affektionen verwendet worden. In der Augenheilkunde ist seine Anwendung bei phlyktänulären Augenentzündungen und Bulbusverletzungen zu empfehlen.

Innerlich gegeben ist es ein prompt wirkendes Antidiarrhoikum, gleichviel welche Affektion der Diarrhoe ätiologisch zugrunde liegt; ferner wurde das Dermatol mit Erfolg bei Ulcus ventriculi verordnet.

Dosierung. Bei äußerlicher Anwendung empfiehlt es sich, das Dermatol dick aufzustreuen, was bei der vollständigen Ungiftigkeit des Präparates ganz unbedenklich ist. Dermatolsalben werden 10—20 %ig, Dermatolkollodium-Emulsionen 10 %ig angewandt.

Bei übermäßiger Schweißsekretion wird Dermatolstreupulver 20 %ig verordnet und zwar am besten in der zweckentsprechenden, billigen Originalpackung unter der Bezeichnung „Dermatol-Streupulver Hoechst". Als Antidiarrhoikum

bei Magen- und Darmerkrankungen wird es zu 0,25—0,5—1,0 g pro dosi mehrmals täglich gegeben.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. ① Dermatol (Originalpackung) . . 25,0	Zum Einblasen bei Diphtherie (Wiener).	Rp. ⑤ Dermatol. Zinc. oxyd. ãã . . 5,0 Lanolin . . 20,0 Ol. Cacao Ol. Amygd. ãã . 15,0 M. f. ungt. DS. Zum Auflegen.	Gegen Wundsein.
Rp. ② Dermatol. Zinc. oxyd. ãã . . 5,0 Gelatin. Glycerin. Aqu. dest. ãã 30,0 M. f. gelatina DS. Dermatolzinkleim.	Zur Behandlung von aseptischen und septischen Wunden in der chirurgischen, dermatologischen, gynäkologischen, ophthalmologischen, oto-rhino-laryngologischen [illegible]	Rp. ⑥ Dermatolstreupulver (Originalpackung) 100,0	Verbrennungen, übermäß. Schweißsekretion.
Rp. ③ Dermatol . . . . 5,0 Zinc. oxyd. Amyl. ãã . . 22,5 Vaselin. flav. . 50,0 M. f. ungt. DS. Dermatolzinkpaste.		Rp. ⑦ Dermatol 0,25 (—0,5—1,0) D. tal. dos. Nr. XX. S. 3—4 mal tägl. 1 Pulver zu nehmen (Colasanti, Falkner)	Diarrhoe, Enteritiden, Ulcus ventriculi.
Rp. ④ Dermatol . . 10,0 (—20,0) Lanolin . . 80,0 (—70,0) Vaselin . . 10,0 M. f. unguent. DS. Dermatolsalbe.		Rp. ⑧ Dermatol . . . . 10,0 Ol. Papaveris opt. . 200,0 MDS. [illegible], vor dem Gebrauch stark z. schütteln. ([illegible])	Ulcus ventriculi.

Klinisches.

I. Dermatol zum äußerlichen Gebrauch.

Dr. Sackur (Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 32) hat im Allerheiligen-Hospital zu Breslau zirka 100 chirurgische Kranke mit Dermatol behandelt. „Zur Behandlung kamen 1. Wunden, und zwar a) *frische, spontane, antiseptisch gereinigte Wunden oder aseptisch angelegte Operationswunden*; b) *nicht aseptische, eiternde, Abszeßwunden, Höhlenwunden, Fisteln und Phlegmone.* 2. *Geschwüre.* Die Resultate der Behandlung waren bei den primären, antiseptisch gereinigten Schnitt-, Riß- und Quetschwunden durchaus befriedigende. Im all-

gemeinen bedurfte es zur Heilung solcher Wunden der denkbar kürzesten Zeit. Bei genähten Schnittwunden fiel bei Abnahme des Verbandes gewöhnlich das Dermatol, welches durch Aufsaugung des Wundsekrets in eine Borke verwandelt war, in trockenen Brocken ab, unter denen die Schnittflächen fest verklebt waren, ohne auf Druck auch nur eine Spur Sekret zu zeigen. Überhaupt zeigten die Wunden bei diesem Verbande stets auffallende Trockenheit, welche als die Folge der eminent aufsaugenden Kraft des Mittels zu betrachten ist. Deshalb leistete uns das Dermatol auch bei *Brandwunden*, besonders wenn sie größere granulierende Flächen darstellten, gute Dienste. Bei Behandlung nicht aseptischer, eiternder Wunden und Wundhöhlen, wie gespaltene Phlegmone, Abszesse, Karbunkel etc., mit Dermatol fiel zwar immer eine sofortige Verringerung der Sekretion auf, trotzdem konnten wir bis jetzt bei profusen Eiterungen noch nie den feuchten, antiseptischen Verband entbehren. Dagegen heilten wenig eiternde, operierte *Mastdarmfisteln, Leistenbubonen, Halsdrüsenabszesse* etc. nach ihrer antiseptisch erfolgten Reinigung unter Dermatolbehandlung in relativ kurzer Zeit; ferner können wir dem Dermatol nachrühmen, daß es die *durch feuchte Karbol- und Sublimatverbände erzeugten Ekzeme* schnell und sicher verschwinden ließ. In ausgedehntestem Maße wandten wir das Dermatol bei Geschwüren, und zwar hauptsächlich bei denen des Unterschenkels und des Fußes an. In diesen Fällen wurden unsere früher oft getäuschten Erwartungen entschieden übertroffen. *Flächenförmig ausgedehnte, große Unterschenkelgeschwüre*, welche Wochen und Monate jeder Behandlung mit Jodoform, Argentumsalbe, Heftpflaster, Perubalsam, Zinkstreupulver u. a. üblichen Mitteln getrotzt hatten, verkleinerten sich gleich nach dem ersten Dermatolverbande auffallend schnell und bedeckten sich unter der schützenden Kruste mit Epithel. Ebenso zeigten frisch aufgenommene Fälle eine überraschend kurze Heilungsdauer. Weder hier noch bei der Behandlung von Wunden mit Dermatol kamen jemals Ekzeme zur Beobachtung." Zum Schluß bezeichnet Verfasser das Dermatol als ein handliches, geruchloses, ungefährliches und heilungbeförderndes Mittel bei allen frischen, aseptischen, gut granulierenden Wunden der Weichteile. Für nicht luetische Unterschenkelgeschwüre ist es das beste bekannte Mittel.

Dr. O. Rosenthal (Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 29) berichtet in einem Vortrage in der Berliner dermatologischen Vereinigung über die therapeutischen Ergebnisse, die er mit Dermatol erzielte. Er hat das Dermatol in den verschiedensten Formen angewendet, als Streupulver, Salbe, Paste, Zinkleim etc. Behandelt wurden folgende Affektionen:

1. *Ulcera mollia;* die 4 Fälle heilten in 5—10 Tagen unter Dermatol-Vaseline.

2. *Ulcera dura.*

3. *Balanitis* mit reichlicher Sekretion. Nach 2—3 Tagen vollständige Heilung.

4. *Eitrige Lymphangitis* des Penis. Spaltung der Lymphgefäße, Dermatolpulververband, schnelle Heilung innerhalb weniger Tage.

5. *Wunden nach Bubonen-Operationen.* Bei dem einen Patienten war neben dem Zerfall der Inguinaldrüsen, der eine vollständige Exstirpation derselben erforderte, eine handflächenbreit nach dem Abdomen zu sich erstreckende, phlegmonöse Entzündung der Bauchhaut vorhanden. Die ganze Höhle wurde mit Dermatol ausgefüllt. Die Absonderung verringerte sich schnell und in auffallender Weise, und die Höhle füllte sich in relativ kurzer Zeit mit guten Granulationen.

6. *Großes zerfallenes Gummi des Unterschenkels bei Lues hereditaria.* Heilung unter Dermatolpulververband.

7. *Exstirpation eines Atheroms an der Stirn.* Dermatolpulvergaze. Photoxylin. Nach Entfernung der Nähte Dermatolpulver und Zinkpaste.

8. *Furunkeln.*

9. *Exstirpation* von großen breit aufsitzenden Warzen an den Händen.

10. *Gonorrhoe.*

11. *Ein Fall von Phimose.*

12. *Ulcera cruris.*

13. *Ekzeme.*

14. *Gangrän des Penis.*

„Wenn ich zum Schluß mein Urteil zusammenfasse, so zeigt das Dermatol in der Tat die von Heinz und Liebrecht, sowie von Gläser gerühmten therapeutischen Vorteile. Ist es doch ein nicht zu unterschätzender Vorzug, ein Verbandmittel zu besitzen, das zugleich antiekzematöse Eigenschaften

hat. Das Dermatol ist mithin als eine Bereicherung unseres Arzneischatzes anzusehen und wird sicherlich vielfache Anwendung, nicht zum wenigsten in der dermatologischen Praxis finden."

Dr. R. Gläser (Zentralblatt für Gynäkologie 1891, No. 40) berichtete auf dem 4. Gynäkologen-Kongreß zu Bonn über die mit Dermatol an der Breslauer Universitäts-Frauenklinik (Prof. Fritsch) gemachten Erfahrungen. Zuerst wandte Gläser das Dermatol bei kleinen äußeren Wunden, sowie bei alten Laparotomiewunden, bei denen sich Epitheldefekte nicht schließen wollten, an. Hierbei fand er, daß nicht zu *ausgedehnte Hautdefekte, nässende Stellen* sich nach der Anwendung des Dermatols sehr schnell mit einem festen Schorf bedeckten und unter demselben ohne weitere Sekretion abheilten. Von irgendwelcher Reizung in der Umgebung war nichts zu sehen. Weiterhin wurde Dermatol bei frischen *Laparotomiewunden* angewendet. Auch hier zeigte sich ein gleiches Resultat; nach Abnahme des Verbandes fast gar keine Sekretion, die Wunde fest verschorft, nirgends eine Spur von Reizung. Ferner wurden ältere *Wunden mit ausgedehnter Gewebsnekrose*, granulierende Wunden *mit großen Defekten* einer Behandlung mit Dermatol unterworfen. Hier war der Erfolg geradezu verblüffend. „Es tritt eine so rapide Verkleinerung der Wunde ein, wie ich sie weder bei Salbenanwendung noch bei Behandlung mit Kampferwein oder ähnlichem gesehen habe. Überhaupt habe ich seit der Behandlung von Laparotomiewunden mit Dermatol so ausgezeichnete Resultate, daß ich das Präparat für frische Wunden nicht genug empfehlen kann. Alsbald nach Entfernung der Nähte energische Applikation von Dermatol, darüber ein Zinkpastenverband, befreit die Patienten von dem lästigen Binden- oder Heftpflasterverband. Ebensogut bewährte sich das Dermatol *bei jauchenden Karzinomen, intrauterin* etc." — Das Dermatol hat sich trotz Anwendung großer Mengen als durchaus ungiftig erwiesen. Zum Schluß faßt der Vortragende die günstigen Eigenschaften des Dermatols dahin zusammen: 1. Dermatol ist völlig ungiftig, 2. absolut reizlos, 3. wirkt antiseptisch, 4. besitzt hervorragend austrocknende Wirkung, 5. ist ein ausgezeichnetes Wundheilmittel, und 6. ist schließlich durchaus handlich, völlig geruchlos, haltbar, luft- und lichtbeständig, sowie sterilisierbar.

Geh. Rat Prof. Dr. Fritsch sagt in seinem bekannten Lehrbuche der Frauenkrankheiten: „Dieses vortreffliche Mittel (Dermatol) leistet gerade *bei plastischen Operationen* ausgezeichnete Dienste. Auf die Wunde und in die Stichöffnungen unmittelbar nach der Operation aufgestreut und eingerieben, klebt es an und verhindert die Schwellung der Wundränder. Es ist mir kein Zweifel, daß dies Mittel die Chancen aller plastischen Operationen überhaupt und speziell an der Vulva durch Verhinderung der Schwellung der Wundränder außerordentlich verbessert."

Dr. A. Bluhm (Therapeutische Monatshefte, Dezember 1891) prüfte das Dermatol bakteriologisch und fand, daß Staphylococcus aureus und albus, ebenso wie Streptokokken durch Dermatol, wenn auch nicht getötet, so doch im Wachstum sehr erheblich beeinträchtigt werden. Von im Darm vorkommenden *Mikroorganismen* wird der Finkler-Priorsche Vibrio durch Dermatol abgetötet, der Vibrio der Cholera verkümmert stark, ebenso der Typhusbazillus. Verfasser betont, daß zur Erreichung des antiseptischen Zweckes das Dermatol in größerer Menge appliziert werden muß und empfiehlt hierfür den Zerstäuber, der eine innige Berührung des Dermatols mit der Wundfläche ermöglicht. — Bluhm berichtet auch über sehr günstige praktische Erfolge, die er mit Dermatol erzielt hat. Er hat es bei *Ulcera cruris, kleineren chirurgischen Eingriffen und auch in der Gynäkologie bei kleineren operativen Maßnahmen und auch zur Behandlung des Uterinkatarrhs angewendet.*

Dr. Davidsohn (Therapeutische Monatshefte 1891, No. 12). Dermatol gibt bei *Otitis externa* außerordentlich günstige Resultate, denn 2—5malige Anwendung genügt, um das Ödem des Meatus externus und das begleitende Ekzem zum Abklingen zu bringen. Bei *Otitis media* waren die Resultate folgende: Von 38 Fällen heilten 20 sehr schnell (in 12 Fällen war der Erfolg nach den Worten des Verfassers überraschend). Von den 18 anderen reagierten 12 auch auf keine andere Behandlung, und nur in einer kleinen Zahl von Fällen zeigte sich die Borsäure dem Dermatol überlegen.

Dr. Aronsohn (Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, No. 29 u. 30) empfiehlt das Dermatol *zur Nachbehandlung nach galvanokaustischen Operationen in der Nase.* Es genügt, nach

der Operation und bei den Einblasungen soviel Dermatol einzubringen, daß die Schleimhaut damit bedeckt ist. In den Zwischentagen soll der Patient 5mal täglich eine starke Prise von Dermatol nehmen. Das Dermatol ist absolut reizlos und hindert sogar die durch kalte Luft und Mikroben erfolgende Reizung. Es vermindert den lokalen Schmerz und die Sekretion und macht, ununterbrochen und reichlich angewendet, jede Tamponade überflüssig, verhindert auch das Verwachsen der von Epithel entblößten Flächen.

Dr. Doernberger (Therapeutische Monatshefte, Februar 1892) referiert über die Anwendung des Dermatols in der Universitäts-Kinderklinik zu Graz (Prof. Dr. Escherich). Es handelte sich in den damit behandelten Fällen um *15 Ekzeme, 2 Furunkulosen, 1 Pemphigus, 1 Herpes zoster, 2 Haut- und 2 Lymphdrüsenabszesse, 2 Verletzungen, 3 kleinere Ulzerationen, 7 Otorrhöen und 4 phlyktänuläre Augenentzündungen.* Verordnet wurde das Dermatol als Pulver, als 10%ige Dermatolvaseline auf Lint gestrichen oder als 10%ige Dermatolgaze, und zwar wurde während der Behandlung grundsätzlich jede andere Medikation vermieden. Über seine Resultate schreibt Verfasser: „Die mit Dermatolvaseline behandelten nässenden und Borken bildenden Ekzeme waren fast alle, mit Ausnahme der papulösen Ekzeme, schon am nächsten oder mindestens am übernächsten Tage auffallend trocken. Die Borken ließen sich, soweit sie nicht schon abgelöst waren, leicht entfernen. Nicht nur kleine Ekzeme, wie die bei Kindern so häufigen an der Nase und Ohren, sondern auch ausgebreitetere dieser Art, erst kurz entstandene oder schon länger bestehende schritten rasch zur Heilung." Die Furunkulosen heilten nach Inzision sehr rasch. Ebenso ein Pemphigus und ein Herpes zoster. Zwei größere Hautabszesse, davon einer bei einem sicher tuberkulösen Patienten, heilten gut und bald nach Inzision unter Tamponade mit Dermatolgaze. Die Sekretion war gleich am folgenden Tage äußerst gering, dann gleich Null, so daß nur wenig Verbandmaterial nötig war. Die Wundränder sahen stets sehr gut aus, keine Spur von Reizekzem, wie öfters bei Jodoform oder Sublimatanwendung, war zu bemerken. Auch zwei Lymphdrüsenabszesse heilten sehr gut aus. Bei Verletzungen kommt es nach dem Verfasser darauf an, die infizierten Wunden möglichst dick mit Dermatol zu bestreuen, dann bewährt es sich stets. Dieses

Verfahren ist auch bei der absoluten Unresorbierbarkeit des Dermatols ganz unbedenklich. Die Ulzerationen heilten ebenfalls schnell nach Anwendung von Dermatol in größerer Menge. Sehr zu empfehlen ist Dermatol bei *Verbrennungen und Verätzungen* als Salbe, dick auf Lint gestrichen. Es hat hier die besonderen Vorteile, daß die sonst so lästige seröse Sekretion minimal ist, und daß die Überhäutung unter der Dermatolschicht äußerst rasch vor sich geht. Seine Ansicht faßt Verfasser so zusammen: „Die an 43 Kindern gemachten Erfahrungen haben uns gezeigt, daß das Dermatol *bei nässenden, impetiginösen Ekzemen und als austrocknendes Mittel bestimmt von großem Werte ist* und da es geruchlos, nicht toxisch, nicht reizend und gleich dem Jodoform granulationsbefördernd ist, vor diesem Vorzüge besitzt. Am bedeutungsvollsten für die Kinderpraxis scheint mir die Unschädlichkeit."

Dr. Werther (Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, No. 25) hat in dem Wenzel-Hankeschen Krankenhause zu Breslau das Dermatol bei Wunden mit *Epitheldefekt, Verbrennungen, chronischen Unterschenkelgeschwüren, gespaltenen Karbunkeln und Phlegmonen* an etwa 40 Patienten verwendet, und zwar das reine Dermatol als Pulver: „Nirgends brachte dasselbe irgendwelche Schädigung der Wunde oder deren Umgebung (Erytheme, Ekzeme etc.) hervor. Niemals stellte sich bei den Patienten nach der Anwendung des Mittels irgendeine Störung des Allgemeinbefindens ein, obgleich ich stets die Wunden mit einer dicken Lage des Pulvers bedeckte. Am eklatantesten war der Erfolg bei *Verbrennungen zweiten Grades*. Diese sah ich, wenn nach Abtragung der Blasen Dermatol dick aufgepulvert war, mit einer Schnelligkeit verheilen, wie das sicherlich bei Jodoformanwendung nicht der Fall ist. Zudem hätte ich mich wohl gehütet, bei ausgedehnteren Verbrennungen, mit denen ich es wiederholt zu tun hatte, die stark resorbierenden Verbrennungsflächen mit Jodoform zu bedecken. Ohne irgendwelche Reizung der Wunde finden wir bei Dermatolbehandlung zumeist die trockene, junge Haut unter dem Verbande. Kommt aber an irgendeiner Stelle infolge tiefgehender Nekrose ein so schneller Erfolg nicht zu stande, so erscheint das Wundsekret gut aufgesogen im Verbande, und die geschwürige Fläche schön gereinigt oder mit einer Borke bedeckt, unter welcher dann die Heilung äußerst schnell von statten geht. Daß hierzu die adstringierende Kraft des

Wismuts beiträgt, ist wohl denkbar. Unter den sieben von mir beobachteten Verbrennungen nahm die Heilung nur in einem Falle, wo Schwefelsäure die Läsion bedingt hatte, längere Zeit in Anspruch. Daß hier das Dermatol nicht die Schuld trug, muß jeder zugeben, der die weit in die Tiefe gehenden Nekrosen bei Schwefelsäure-Verätzung kennt. Exquisit gute Wirkungen sah ich auch bei *chronischen Unterschenkelgeschwüren.* Auch die ausgedehntesten torpiden Geschwürsbildungen wurden auffallend gut beeinflußt. Das Dermatol erscheint durch seine sicher feststehende Giftfreiheit und relative Billigkeit ganz besonders geeignet zur Anwendung in allen Fällen, wo es sich um große Wundflächen handelt. Bei *einfachen Wunden mit Epitheldefekt, gespaltenen Karbunkeln, Phlegmonen und geschwürigen Prozessen* kann ich die Erfolge, die von anderer Seite mitgeteilt sind, bestätigen. Allerdings entfaltet das Mittel erst dann voll und ganz seine Wirkung, wenn schon eine gröbere Reinigung erfolgt ist und die nekrotischen Teile der Hauptsache nach entfernt sind. Ehe dies geschehen, wirken andere Wundpulver auch nicht besser. Dann jedoch wird man sich auch stets auf den guten Einfluß des Dermatols verlassen können, vorausgesetzt, daß man die Wundfläche dick mit demselben bedeckt." In der Anmerkung sagt Verfasser: „In der Zwischenzeit habe ich in der hiesigen Dr. Toeplitzschen Kinderpoliklinik günstige Erfolge bei der Anwendung von Dermatoleinpulverungen bei *phlyktänulären Bindehautentzündungen skrophulöser Kinder* vielfach beobachtet. Ich halte daher das Dermatol wegen seiner austrocknenden, adstringierenden und antiseptischen Eigenschaften bei absoluter Giftfreiheit und Geruchlosigkeit für eine wahre Bereicherung unseres Arzneischatzes."

Dr. S. Stierlin (Korrespondenzblatt der Schweizer Ärzte 1892) bestätigt die völlige Ungiftigkeit des Dermatols in Übereinstimmung mit allen anderen Autoren; ebenso lobt er die Reizlosigkeit des Dermatols und seine günstige Wirkung *bei artefiziellen Exanthemen* (Jodoform etc.). Gereinigte Wunden, sowie frische, nicht aseptische Wunden, namentlich der *Extremitäten, Quetsch- und Rißwunden infolge von Maschinenverletzungen, genähte Kopfquetschwunden, Sehnennähte, Wunden nach Extraktion eines Unguis incarnatus, sowie nach Enukleationen von Atheromen* heilten glatt und rasch unter der Dermatolbehandlung. (Auf stark sezernierende Wunden ver-

meide man zur Verhütung von Verfilzung über die Dermatolschicht direkt Watte zu bringen, man lege besser erst ein Stück Sublimat- resp. Dermatolgaze darüber.) *Verbrennungen zweiten Grades* heilten nach Eröffnung der Blasen und Bestreuung mit Dermatolpulver sehr rasch ab. Trefflich wirkt das Mittel *bei stark nässenden Ekzemen* und solchen *Unterschenkelgeschwüren*, die sich gegen Jodoform und auch gegen Salben intolerant verhalten.

Dr. Felix Freiherr v. Oefele (Ärztliche Rundschau, 12. November 1892) hat Dermatol mit gutem Erfolge bei folgenden Affektionen angewandt. Als *Schnupfpulver nach Polypenoperationen und bei Fremdkörpern in der Nase; bei Schnittwunden, bei Wunden des behaarten Schädels, vielfachen Verletzungen, einer Herniotomie und einigen Fällen von Ekzem.* Verfasser hat die besten Erfolge immer bei Anwendung von reinem Dermatol oder von Dermatol mit Talkum oder Amylum erzielt, warnt dagegen vor Kombinationen von Dermatol mit löslichen Antiseptixis, wie Borsäure und Tannin.

Dr. Gust. Kovert (Inaugural-Dissertation, Breslau 1892) prüfte das Dermatol bakteriologisch, pharmakologisch und praktisch. Bei seinen bakteriologischen Versuchen konnte er die Ergebnisse von Heinz und Liebrecht durchaus bestätigen, daß bei einer innigen Berührung mit Dermatol die pathogenen Keime absterben. Ebenso gelangte er bei seinen pharmakologischen Experimenten zu dem gleichen Resultate, daß das Dermatol als durchaus ungiftig bezeichnet werden muß. Praktisch hat er das Dermatol über ein Jahr lang in einer sehr ausgedehnten Landpraxis angewendet, so u. a. bei *Verbrennungen am Auge*. „Selbst schwere Verbrennungen des Auges heilten unter Dermatol rasch und günstig ab, so daß ich z. B. bei einem Patienten, dem ein Stück glühendes Eisen eine ziemlich schwere Verbrennung der *Conjunctiva bulbi und palpebralis* mit Defekten gemacht hatte, nach zweimaliger Einstäubung von Dermatol Heilung eintreten sah. Recht guten Erfolg sah ich bei *chronischen Nasen- und Rachenaffektionen*. Hier schafften Aufschnupfen, resp. Insufflationen von Dermatolpulver, nachdem die adenoiden Wucherungen mit dem Thermokauter oder galvanokaustisch entfernt waren, dauernde Besserung." In der Dermatologie hat Verfasser das Dermatol bei verschiedenen Arten von *Hautentzündungen*.

bei Eczema acutum und chronicum, Intertrigo erythematosus, bei Schweißfuß, Balanitis und bei Unterschenkelgeschwüren angewendet. Bei allen diesen Affektionen war die Wirkung eine gute, ebenso bei *Dammrissen*, wo besonders die austrocknende Wirkung des Dermatols zur Geltung kam. Ferner hat Verfasser das Dermatol in der chirurgischen Praxis in sehr ausgedehntem Maße verwendet. Hier heilten besonders die *frischen, aseptischen Wunden* außerordentlich glatt und schnell. Aber auch bei Verletzungen, solange sie nicht septisch geworden sind, bewährt sich das Dermatol, wenn man die Wunden vor dem Aufstreuen des Pulvers gründlich mit einem der gebräuchlichen Desinfizientien gereinigt hat. Das Dermatol hat sich ihm wegen seiner Reizlosigkeit, Ungiftigkeit, seiner adstringierenden und desinfizierenden Wirkung vortrefflich bewährt.

Dr. H. Isaac (Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, No. 25) berichtet über „Dermatol in der dermatologischen Praxis": „Die Haupteigenschaft des Dermatols besteht bekanntlich in seiner adstringierenden, austrocknenden Wirkung. Diese spezifischen, bisher keinem Körper in ähnlicher Weise innewohnenden Eigenschaften machen das Dermatol zu einem Mittel sui generis. Wenn nun allerdings nach dem eben Gesagten das Anwendungsfeld des Dermatols bei Hautkrankheiten ein beschränktes ist, so leistet es doch in einer Anzahl von Fällen ausgezeichnete Dienste, so z. B. *bei allen akuten, durch äußere Reizung entstandenen Prozessen.* Hierhin gehören die verschiedenen Formen von *Intertrigo bei Kindern, Intertrigo ani, der durch Schweiß hervorgerufene Intertrigo der Mammafalte etc.* In allen diesen Fällen bewährt das Dermatol seine austrocknende Eigenschaft. Da, wo es zur Rhagadenbildung gekommen ist, lasse ich Ätzung mit 2%iger Silbernitratlösung vorhergehen. Auch bei dem durch das Saugen der Kinder entstandenen *Mammaekzem* ist Dermatol am Platze. *Akute nässende Ekzeme,* welcher Ursache sie auch ihre Entstehung verdanken, finden durch Aufstreuen von Dermatol meistens rasche Heilung. Namentlich die durch Verbandmittel, *Sublimat, Jodoform* etc. *hervorgerufenen Ekzeme* heilten unter Dermatol rasch ab. Wenn auch das Dermatol bei tiefen ulzerösen Prozessen nicht wirken kann, so dient es doch als ausgezeichnetes Überhäutungsmittel bei allen oberflächlichen Substanzverlusten der Haut, wie *Arrosionen, Ero-*

sionen und kleineren Fissuren. Allgemein gerühmt ist die Wirkung des Dermatols *bei Verbrennungen jeden Grades.* Bei stark *sezernierenden Unterschenkelgeschwüren* nimmt die Sekretion rasch ab, die Überhäutung geht rasch von statten. Bei *Bubonen* habe ich das Dermatol in ausgedehntem Maße angewandt; nach Ausräumung der Drüsen wurde die antiseptisch gereinigte und ganz trocken ausgetupfte Wundhöhle dick mit Dermatol bestreut, und fast jedesmal waren nach Abnahme des Verbandes, welcher 3—4 Tage liegen blieb, die Tampons trocken, die Sekretion eine minimale, gesunde Granulationen in reicher Zahl vorhanden, so daß die Heilung in erwünschter, rascher Weise von statten ging. Bei den geschilderten Affektionen habe ich in keinem einzigen Falle auch nur die leiseste Andeutung einer Intoxikation konstatieren können."

Dr. Chaniavsky (Medicynskoje Obozrenie 1892, No. 10) wendet das Dermatol in folgender Weise bei *Otitis media purulenta* (akuter und chronischer) an. Erst spült er den Gehörgang mit Borsäurelösung aus, trocknet ihn mit hydrophiler Gaze und steckt dann einen mit Dermatol bestreuten Gazetampon hinein. Wenn die Eiterung nicht zu stark ist, schließt er den Gehörgang mit Kollodiumgaze ab.

Dr. Stone (Massachusetts Medical Society Boston, Juni 1892) stellte folgendes fest. Dermatol vermag nicht nur vermöge seiner austrocknenden Wirkung den Nährboden für die Bakterien so zu verändern, daß diese absterben, sondern das Dermatol geht auch *Verbindungen mit den von den Bakterien gebildeten Toxinen* ein; es würde also ähnlich wie Jodoform wirken. — Die klinischen Beobachtungen bestätigen durch ihre günstigen Resultate die Anschauungen des Verfassers.

Dr. O. Wiemer (Deutsche Medizinal-Zeitung 1894, No. 90/91) wirft die Frage auf, wie sich der *diphtherische Prozess im Rachen* wirksamer als bisher bekämpfen ließe. Er gibt hierzu einen Bericht seiner Erfahrungen im Apenrader Kreiskrankenhause. Nach sofortiger Isolierung der Patienten und gründlicher Säuberung des ganzen Körpers etc. folgt eine prolongierte Bespülung der ganzen Mund-, Rachen- und Nasenschleimhaut. Mittels eines 2 Liter fassenden, über Kopfhöhe angebrachten Irrigators wird das ganze Wasserquantum (wenigstens 30°

warm) zur gründlichen Bespülung und Säuberung sämtlicher Regionen der Schleimhäute verwendet.

„Nach dieser nur selten an dem Widerspruch der kleinen Patienten scheiternden Schleimhauttoilette breite ich mit vorsichtig gehandhabtem Pulverbläser eine reichlich bemessene Menge *Dermatol über die gesäuberten Schleimhäute aus, durch Einblasen vom Munde und von der Nase her.* Dabei achte ich darauf, daß nicht allein die erkrankten und verdächtigen Stellen getroffen werden, sondern bedecke stets auch das Gaumensegel, den harten Gaumen, die Zunge, die Wangenschleimhaut, die Zahnreihen, die Nasenhöhlen mit einer Dermatolschicht. Nach einer halben Stunde wird diese Insufflation wiederholt. Am längsten haftet das Dermatol auf den Pseudomembranen, während es an gesunden Stellen nach einer halben Stunde zu verschwinden pflegt. Die Irrigation wiederhole ich im Beginn der Behandlung alle zwei Stunden, bei gangränösem Charakter des Prozesses jedoch stündlich. An jede Spülung wird sofort eine ausgiebige Dermatolapplikation angeschlossen." Der Erfolg dieser Medikation ist ein augenfälliger; war der diphtherische Prozeß tatsächlich noch lokal beschränkt, so erfolgt nach jeder Spülung ein Fieberabfall.

In der Regel ist nach 3–4 Tagen die Exfoliation der Pseudomembranen erfolgt. Nachdem die Beläge verschwunden sind, läßt Autor nur noch einmal abends spülen, aber dreimal täglich Dermatol einblasen.

Zu seiner Methode wurde Autor durch die theoretischen Erwägungen geführt, daß es nötig sei, das Eindringen neuer Bazillen zu verhüten, das Wachstum der angesiedelten zu hemmen und die Resorption produzierter Toxalbumine aufzuhalten. Der ersten und dritten Forderung dürfte durch die ausgiebige Berieselung der Schleimhaut genügt werden, der zweiten durch die Temperatur des angewendeten Wassers und durch das Dermatol. „Das Dermatol hat sich mir in der chirurgischen Praxis als bestes Trockenantiseptikum in hundertfältiger Verwendung bewährt. Seine, von allen Autoren anerkannte, absolute Reizlosigkeit gegenüber den Geweben gibt ihm auch bei der *Diphtheriebehandlung* eine Überlegenheit über manche sonst hochgeschätzte Antiseptika, welche in stärkerer Konzentration nur zu leicht Schwellung, Rötung und ekzematöse Erscheinungen hervorrufen. Infolge der adstringierenden Wirkung wird in den oberflächlichen Schichten

der Gewebe die Gewebsflüssigkeit zurückgedrängt, das Eindringen der Mikroorganismen in das gesunde Gewebe gehemmt und über letzteres eine schützende Decke ausgebreitet. Ich suche diesen Kontakt zu erhöhen durch Auflockerung der Pseudomembranen mittels der warmen Wasserirrigationen."

Wenn nun auch die keimtötende Wirkung eine geringe ist, so wohnt dem Präparat doch die Fähigkeit inne, das Wachstum der Bakterien zu hemmen und bei reichlicher Anwendung auch ihre Weiterentwicklung zu verhindern.

Die reaktiven Vorgänge in den Geweben besorgen die Elimination der Diphtheriebazillen, nachdem ihre Entwicklung durch den Kontakt mit dem Dermatol gestört, die Resorption ihrer giftigen Stoffwechselprodukte durch reichliche Wasserberieselungen verhindert ist.

Dr. R. Mohr (Münchener medizinische Wochenschrift 1905. No. 38) berichtet über einen Fall *von diffusem Sklerodermo*, bei dem neben warmen Bädern eine 10%ige Dermatolzinksalbe mit eklatantem Erfolge angewendet wurde. Nicht bloß die frischen Stellen im Gesicht gingen zurück resp. verschwanden (das bereits maskenhafte Gesicht bekam Ausdruck und Beweglichkeit wieder), sondern auch die schon verhärteten Partien am Rumpf, Armen und Händen erweichten erheblich.

Dr. Alessandro Peri (II. Congresso medico internazionale per gl'infortuni del lavoro Roma, 23—27 maggio 1909) beschreibt seine *Methode der Behandlung von Brandwunden.*

Zuerst werden die Brandblasen geöffnet und die ganze Oberfläche mit sterilisierter Gaze sorgfältig getrocknet. Alsdann legt man über die Stelle ein engmaschiges Drahtnetz mit aufgebogenen Enden dergestalt, daß diese nur der gesunden Haut aufliegen. Auf diese Weise bildet sich zwischen der Wunde und der Drahtgaze ein Hohlraum, der nun mit Dermatol reichlich ausgefüllt wird. Selbstverständlich hat hierbei in jeder Hinsicht die größte Asepsis zu herrschen. Für alle Fälle hält sich Autor einige Drahtnetze in verschiedener Größe vorrätig. Ihre Enden sind mit Verbandmull überzogen, damit sie an den Stellen, wo sie aufliegen, keinen Druck ausüben. Bei ausgedehnten Verbrennungen am Thorax, Unterleib oder überhaupt solchen Stellen, wo ein Verschieben der

Bedeckung möglich ist, wird Kollodium *zur* Befestigung derselben zu Hilfe genommen. Das Ganze wird mit einigen Lagen von sterilem Mull bedeckt, und der Verband fertig gemacht. Verbrennungen zweiten Grades zeigen bereits nach 3 Tagen unter der gelbgrauen Kruste eine Neubildung der Haut, so daß selbst Wunden größerer Ausdehnung meist bis zum 6. Tage geheilt sind. Brandwunden dritten Grades, in gleicher Weise behandelt, heilen ebenfalls in kürzester Zeit, auch diejenigen, die noch außerdem durch Risse oder Schnitte (Glas usw.) kompliziert sind. Die Statistik der nach Peris Verfahren Behandelten zeigte recht erfreuliche Resultate.

II. Dermatol zum internen Gebrauch.

Prof. Colasanti und Dr. Dutto (Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 34) haben in der Universitätsklinik zu Rom Dermatol bei den *verschiedensten Formen der Diarrhoe* angewendet. Bei den *colliquativen Diarrhöen der Phthisiker* (zirka 100 Fälle) hat es niemals versagt. Selbst solche Patienten, bei denen 12—15 Entleerungen täglich erfolgten, wurden in einigen Tagen von der Diarrhoe geheilt. Ebenso erhielten sie stets gute Resultate *bei dem Durchfall der Typhuskranken* (12 Fälle), sowohl während des Typhusverlaufes als auch in der Rekonvaleszenz. 10 Fälle von *dysenterischer Enterocolitis*, die jeder Behandlung widerstanden hatten, wurden mit Dermatol vollkommen geheilt. Auch 6 Fälle von *Malaria-Diarrhoe* wurden mit Dermatol behandelt; der Erfolg blieb niemals aus, war positiv und prompt. Auch in der Rekonvaleszenz von akuten, fieberhaften Krankheiten bewährte sich das Dermatol sehr gut. „Nach dem Gesagten und nach den erhaltenen Erfolgen glauben wir uns berechtigt, das Dermatol für eins der besten, unschädlichen, lokal wirkenden Mittel der modernen Therapie gegen Diarrhoe zu halten."

Dr. Klunenko (Wratsch, Februar 1897) hat zirka 60 an *verschiedenen Formen der Diarrhoe* erkrankte Patienten mit Dermatol behandelt. Bei 16 Tuberkulösen gab er 0,25—0,5 g 4—6mal täglich, worauf schon am zweiten Tage eine günstige Wirkung eintrat und nach 3—4 Tagen die Diarrhoe verschwunden war. Nur bei 2 Fällen mußte das Dermatol 12 Tage lang gegeben werden. In 12 von diesen 16 Fällen

hatte die Diarrhoe trotz Opiumgebrauchs angedauert und verschwand erst prompt auf Dermatol. Bei 6 Fällen von Typhus, wo der Durchfall auf kein anderes Medikament aufhören wollte, brachte das Dermatol in den gleichen Dosen Heilung. Bei 4 Kranken mit intestinaler Influenza heilte das Dermatol den Durchfall in 3–4 Tagen. Ebensogut wirkte es in 4 Fällen von *Diarrhöen bei Nephritikern*, bei 10 Patienten *mit akuter Gastroenteritis* (0,5–1,0 g 4–8mal täglich), bei 17 *chronischen Enteritiden* und bei 3 Fällen von *Gastroenteritis bei Säuglingen*, welche täglich 6mal 0,03–0,06 g Dermatol bekamen. — Trotzdem in vielen Fällen Mengen von 40–50 g genommen worden sind, hat Verfasser niemals irgendeine Nebenwirkung beobachtet.

Dr. B. Perlmutter (Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 19) berichtet aus der medizinischen Universitäts-Poliklinik in München (Prof. Moritz) über die innerliche Anwendung des Dermatols bei *phthisischen Diarrhöen und Enteritiden akuter und chronischer Natur*: „In allen diesen Fällen bewährt es sich vortrefflich. Waren bei den schweren Fällen 2–3malige Wiederholungen der Gaben nötig, so wichen die leichteren schon den ersten Dosen. Immer aber war die Wirkung eine sichere und meist, was natürlich von größtem Werte ist, auch eine nachhaltige. Die Dosen wechselten zwischen 1 und 6 g pro die, je nach Bedarf. Stets wurde das Dermatol gern und leicht genommen, Beschwerden traten nie auf. Dieses Fehlen jeder unangenehmen Nebenwirkung und seine absolute Ungiftigkeit machen das Dermatol gerade für den Polikliniker zu einem unschätzbaren Mittel. Für ihn, der seine Kranken nicht immer überwachen kann, muß es eine große Erleichterung sein, dem Patienten ein Mittel in die Hand geben zu können, das nicht imstande ist, bei Mißbrauch Unheil zu stiften. Durch die Verwendung des Dermatols wird auch der Gebrauch des Opiums in dankenswerter Weise eingeschränkt werden." Ferner schreibt Perlmutter über die Verwendung des Dermatols bei *Ulcus ventriculi*. Hier hat das Dermatol, in ähnlicher Weise wie Bismutum subnitricum angewendet, in Dosen von 4 g täglich in einem Teil der Fälle andauernden Heilerfolg erzielt. In den anderen, wo es nur palliativ, schmerzlindernd wirkte, lagen ungünstige Verhältnisse und Komplikationen vor. Er bezeichnet daher das Dermatol als brauchbares Mittel gegen Ulcus ventriculi.

DERMATOLUM

(II. Interna)

Dr. P. S. Falkner (Therapie der Gegenwart 1902, No. 12) hat seit 6 Jahren das Dermatol mit sehr gutem Erfolge als *Antidiarrhoikum* angewendet. Von den 131 Kranken, welche mit diesem Mittel behandelt worden sind, litten 69 an *Darm-, Lungen- oder Bauchfelltuberkulose*, 28 an *Typhus abdominalis*, 17 an *Dünndarmkatarrhen*, 6 an *Magen-, Darm- und Leberkarzinom* und 17 an *interkurrenten Diarrhöen*. Das Dermatol wurde in Pulvern zu 0,5 g zweistündlich gereicht; ein Zusatz ist überflüssig, da dasselbe geruch- und geschmacklos ist. Es wird stets sehr gut vertragen. Bei den Tuberkulösen hörten die Diarrhöen in 48, d. h. in etwa 70%, aller Fälle auf, in 8 Fällen ließen sie erheblich nach, während 13mal das Mittel erfolglos blieb. Noch besser war das Resultat bei den Typhuskranken. Hier verschwanden die Durchfälle in 26 von 28 Fällen, also in 92,8%. Bei akutem Dünndarmkatarrh trat unter Dermatolgebrauch in 1–3 Tagen völlige Heilung ein, chronische Fälle nahmen 2–6 Wochen bis zur Heilung in Anspruch. Bei Karzinomatösen wirkte Dermatol in der Regel ebenfalls recht gut, die Durchfälle sistierten in 1–17 Tagen. Interkurrente Diarrhöen verschwanden 17mal in 18 Fällen. Nach Ansicht des Verfassers kann das Dermatol seinen Platz neben den Tanninpräparaten vollauf behaupten.

Dr. Agéron (Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 30) bringt in längerer Abhandlung diagnostisch therapeutische Bemerkungen zum Magengeschwür. Nach Erläuterungen der Maßnahmen diätetischer Art, rationelle Lagerung der Patienten etc., erwähnt Autor einen weiteren wichtigen Punkt, die medikamentöse *Behandlung des chronischen Magengeschwürs* mittels der von ihm empfohlenen *Eingießung größerer Mengen Dermatol, in Öl suspendiert.* „Ich pflege jedesmal nach vorausgegangener Auswaschung des Magens mit warmen Borsäurelösungen ca. 200 g feinsten Leinöls oder Mohnöls mit 10 g Dermatol, stark geschüttelt, einzugießen und danach die Rücken- resp. Bauchlage einnehmen zu lassen." Ist die Erkrankung resp. die Stenosenbildung noch nicht zu weit vorgeschritten, so kann das Medikament noch voll zur Wirkung kommen, und die Schmerzen lassen bald ganz bedeutend nach. Man kann auch mit der Zuführung konsistenterer Speisen viel früher beginnen. Die kalmierende Wirkung ist hierbei in erster Linie dem Dermatol zuzuschreiben.

III. Dermatol in der Tierheilkunde.

Amts-Tierarzt Eugen Bass (Monatshefte für praktische Tierheilkunde 1893, IV. Band) hat das Dermatol in der Veterinärpraxis angewendet und zwar bei *infizierten Wunden* nach gründlicher Reinigung, *bei Mauke der Pferde, bei Otitis externa etc.* Er schreibt: „Ziehe ich nun den Schluß aus den von mir bisher gemachten Beobachtungen, so kann ich die Anwendung des Dermatolstreupulvers in der tierärztlichen Praxis überall dort empfehlen, wo wir bisher Jodoform anzuwenden pflegten. Es besitzt dieselbe Wirkung wie dieses und verdient außerdem den Vorzug vor ihm wegen seiner Geruchlosigkeit, wegen seiner Ungiftigkeit und wegen seines billigen Preises."

Tierarzt Puntigam Edler v. Grosshaindl (Tierärztliches Centralblatt 1893, No. 8) berichtet aus der chirurgischen Klinik des Militär-Tierarznei-Institutes. Er kommt zu dem Resultate, daß Dermatol für den Tierarzt durch seine *eminent austrocknende Wirkung* einerseits, andererseits aber durch seine vollständige Geruchlosigkeit ein Mittel von großem Wert ist. Besonders bei Behandlung kranker Hunde hat es vor dem Jodoform den Vorzug der durch seine Unlöslichkeit bedingten absoluten Ungiftigkeit und des Mangels an irgend welchem Geruche. „Ich kann das Dermatol daher meinen Herren Kollegen auf das beste empfehlen, nur mit der einen Einschränkung, bei Hufkrankheiten damit vorsichtig zu sein."

Literaturauszug über Dermatol.

Heinz u. Liebrecht, Dermatol, Ersatz für Jodoform. Berliner klinische Wochenschrift, Juni 1891, No. 24.

Heinz, Über das Dermatol. Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 30.

Gläser, Dermatol, ein Ersatzmittel für Jodoform. Vortrag, gehalten auf dem IV. Gynäkologen-Kongreß zu Bonn 1891, Zentralblatt für Gynäkologie 1891, No. 40.

Rosenthal, Über das Dermatol. Vortrag in der Berliner dermatologischen Vereinigung 7. Juli 1891. Berliner klinische Wochenschrift, Juli 1891, No. 29.

(Literaturauszug).

Eversbusch, Ein kasuistischer Beitrag zur Behandlung der penetrierenden Quetsch- und Schnittwunden der Hornhaut und Lederhaut. Münchener medizinische Wochenschrift 1891, No. 29.

v. Rogner, Über Wundbehandlung mit Dermatol. Wiener medizinische Presse 1891, No. 33.

Sackur, Dermatol, ein neues Wundheilmittel. Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 32.

Weismüller, Das Dermatol in der Praxis. Berliner klinische Wochenschrift, Dezember 1891, No. 51.

Colasanti e Dutto, L'azione terapeutica del dermatolo. Bollettino della R. Accademia Medica di Roma 1891, Fasc. VIII., und Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 32.

Powers, On Dermatol, a proposed substitute for Jodoform. New York Medical Journal 1891.

Blahm, Zur Kenntnis des Dermatols. Bakteriologisches und Therapeutisches. Therapeutische Monatshefte, Dezember 1891.

Davidsohn, Dermatol bei Ohrenkrankheiten. Therapeutische Monatshefte 1891, No. 12.

Szenes, Über einige neuere Mittel in der Ohrenheilkunde. Archiv für Ohrenheilkunde 1892.

Dörnberger, Über die Behandlung mit Dermatol. Therapeutische Monatshefte, Februar 1892.

Rosenthal, Über neuere dermotherapeutische Mittel. Berliner klinische Wochenschrift, März 1892, No. 11.

Vaughan, Dermatol gegen akute Gonorrhoe. New York Medical Journal, 30. April 1892.

Stone, Bacteriological and clinical investigations into Dermatol. Massachusetts Medical Society, Boston, 7. June 1892.

Isaac, Das Dermatol in der dermatologischen Praxis. Deutsche medizinische Wochenschrift, Juni 1892, No. 25.

Werther, Über Dermatolbehandlung. Deutsche medizinische Wochenschrift, Juni 1892, No. 25.

Aronsohn, Dermatol zur Nachbehandlung nach galvanokaustischen Operationen in der Nase. Deutsche medizinische Wochenschrift 1892, No. 29 u. 30.

Stierlin, Über Dermatol. Korrespondenzblatt der Schweizer Ärzte 1892, XXII. Jahrgang.

Asch, Die Verwendbarkeit des Dermatols in der gynäkologischen Praxis. Zentralblatt für Gynäkologie 1892, No. 1.

Chanisvsky, Dermatol contre l'otorrhée purulente. Medicynskoje Obosrenie 1892, No. 10.

v. Oefele, Praktische Versuche mit Bismutum subgallicum (Dermatol). Ärztliche Rundschau, November 1892, No. 46.

Heinz, Das Anwendungsgebiet des Dermatols. Berliner klinische Wochenschrift 1892, No. 47.

Kovert, Zur Kenntnis des Dermatols. Inaugural-Dissertation, Breslau, 3. Dezember 1892.

Pantigam Edler von Grosshaindl, Das Dermatol in der Veterinärchirurgie. Österreichisches tierärztliches Centralblatt, April 1893, No. 8.

Bass, Dermatolstreupulver, ein neues Antiseptikum. Monatshefte für praktische Tierheilkunde 1893, IV. Band.

(Literaturauszug.)

Winkler, Das Dermatol. Oesterreichische Volks-Zeitung, Mai 1893, No. 139.

Roselli, Il Dermatolo in Oftalmojatria. Bollettino della R. Accademia Medica di Roma 1893, Anno XIX, Fasc. V.

Wiemer, Über kausale Lokalbehandlung der Rachendiphtherie. Deutsche Medizinal-Zeitung 1894, No. 90/91.

Constantini, Zur Behandlung des Trippers mit Dermatol. La Médecine Moderne 1896, No. 42.

Witthauer, Aus der Praxis für die Praxis. Therapeutische Monatshefte, Oktober 1896.

Klusenko, Dermatol als Antidiarrhoikum. Wratsch, Februar 1897.

Perlmutter, Über Dermatol und dessen innerliche Anwendung. Inaugural-Dissertation München 1897 und Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 19.

v. Kollo, Über die Eigenschaften, Identitäts- und Reinheitsprüfung des Dermatols. Pharmaceutische Post 1897, Seite 37.

Bock, Dermatol bei Wunden der Bindehaut des Lides und des Augapfels. Wiener medizinische Wochenschrift 1898, No. 40.

Agéron, Diagnostisch-therapeutische Bemerkungen zum Magengeschwür. Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 30.

Falkner, Dermatol als Antidiarrhoikum. Bolnitschnaja Gaseta Botkina 1902, No. 32. Ref.: Therapie der Gegenwart 1902, Heft 12.

Mohr, Dermatol bei diffusem Sklerodermа. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 38.

Bloebaum, Eine neue kombinierte Heilmethode bei Lupus. Medico 1905, No. 45.

Peri, Statistische Daten und Betrachtungen über 4014 Unfälle bei der Arbeit; Die Behandlung von Brandwunden mit Dermatol. II. Congresso medico internazionale per gl'infortuni del lavoro. Roma 23—27 maggio 1909.

Ferripyrinum

(Ferripyrin)

(Eisenchlorid-Antipyrin).

$3(C_{11}H_{12}N_2O)\ 2FeCl_3$

Ferripyrin, eine Verbindung von Antipyrin und Eisenchlorid, wurde zuerst von Knorr und Witkowski dargestellt und besitzt die dem Antipyrin schon an und für sich eigene, blutstillende Wirkung in erhöhtem Maße. Außer als Hämostatikum hat sich das Mittel auch noch als ein Eisenpräparat erwiesen, das besonders bei den mit Neuralgien verbundenen Chlorosefällen gute Dienste leistet.

Darstellung. Vereinigt man die alkoholischen Lösungen von Antipyrin und Eisenchlorid, so fällt Ferripyrin als gelbrotes Pulver aus.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Gelbrotes, kristallinisches Pulver von säuerlich zusammenziehendem Geschmacke, löslich in 5 Teilen kaltem und in 9 Teilen heißem Wasser zu einer blutrot gefärbten Flüssigkeit.

Identitätsreaktionen. Aus der wässerigen Lösung (1 : 10) wird durch Ammoniakflüssigkeit ein brauner Niederschlag gefällt; das Filtrat des Niederschlages gibt mit Silbernitratlösung, nach dem Übersättigen mit Salpetersäure, einen weißen Niederschlag und liefert beim Verdunsten einen Rückstand, in welchem Antipyrin durch Eisenchlorid oder salpetrige Säure nachgewiesen werden kann.

Prüfung. Die wässerige Lösung (1 : 50) soll klar sein.

Wird 1 g Ferripyrin (genau gewogen) in ca. 100 ccm Wasser gelöst und daraus das Eisen durch überschüssiges Ammoniak gefällt und als Fe_2O_3 gewogen, so sollen 0,177 bis 0,1825 g Fe_2O_3 erhalten werden = 12,4 bis 12,8 % Fe.

Ein aliquoter Teil des Filtrats vom Eisenhydroxyd-Niederschlag diene nach der genauen Neutralisation mit Salpetersäure zur maßanalytischen Bestimmung des Chlors.

Werden 5 g Ferripyrin in 50 ccm Wasser gelöst, die Lösung durch Zusatz von Ammoniakflüssigkeit im Überschuß vom Eisen befreit und filtriert, so soll das Filtrat frei sein von Salpetersäure, Schwefelsäure und Schwermetallen, und nach dem Verdampfen einen Rückstand hinterlassen, welcher sich auf dem Platinbleche ohne Rückstand verflüchtigt. Die mit Salzsäure angesäuerte wässerige Lösung (0,5 : 20) soll durch frisch bereitete Ferrizyankaliumlösung nicht blau gefärbt werden.

Pharmakologisches. Ferripyrin enthält 64% Antipyrin, 12% Eisen und 24% Chlor. Die pharmakologische Prüfung des Ferripyrins hat ergeben, daß Ätzwirkungen, wie dieselben bei Anwendung von Eisenchlorid vorkommen, dem Ferripyrin nicht eigen sind. Ferripyrin besitzt kräftig adstringierende und schwach anästhesierende Eigenschaften.

Indikationen. Äußerlich hat das Ferripyrin sich bewährt bei Nachblutungen nach Zahnextraktionen, bei Epistaxis und anderen Blutungen aus der Nase; bei Endometritis haemorrhagica und gonorrhoica und bei Blasenblutungen.

Innerlich ist es mit Erfolg gegeben worden bei Magen- und Darmblutungen, bei Melaena neonatorum; ferner bei allen Formen von Chlorose und Anämie.

Dosierung. Zur Blutstillung wird die 10–20%ige wässerige Lösung verwendet; für die innerliche Darreichung ist pro dosi 0,05–0,1 g zu nehmen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Ferripyrin. . . . . 5,0 Aqu. dest. . . . . 25,0 MDS. Zur Tamponade mittels Wattebäuschen (Frohmann).	Nachblutungen nach Zahnextraktionen, Epistaxis.
Rp. (2) Ferripyrin. . . 1,0 (–2,0) Aqu. dest. ad . . . 100,0 MDS. Zu intrauterinen Injektionen und Ausspülungen (Schäffer).	Gonorrhoische Endometritis, Hyperämie des Uterus.
Rp. (3) Ferripyrin. . . . . 10,0 DS. Zum Aufblasen.	Vorgeschrittenes Karzinom der Portio vaginalis.
Rp. (4) Ferripyrin. . . . . 20,0 Aqu. dest. . . . . 100,0 MDS. Zur Tamponade auf Watte (Schäffer).	Unkomplizierte Blutungen aus den Genitalien.
Rp. (5) Ferripyrin. . . . 6,0 Sir. simpl. . . . 20,0 Aqu. dest. . . . ad 200,0 MDS. 3mal tägl. 1 Eßlöffel voll zu nehmen.	Chlorose, Anämie, mit dyspeptischen Beschwerden.
Rp. (6) Ferripyrin. . . . 6,0 Acid. muriat. dil. gtt. V. Pepsin. germ. solub. 5,0 Aqu. dest. . . ad 200,0 MDS. Nach jeder Mahlzeit 1 Eßlöffel voll zu nehmen (Cubasch).	Chlorose, Anämie, mit dyspeptischen Beschwerden.
Rp. (7) Ferripyrin . . . . 1,0 Sir. simpl. . . . 20,0 Aqu. dest. . . . . 180,0 MDS. Die Hälfte zu nehmen.	Magen- und Darmblutungen.
Rp. (8) Ferripyrin. . . . 2,0–3,0 Tinct. opii simpl. . . 2,0 Aqu. dest. . . . ad 200,0 MDS. 3stündl. 1 Eßlöffel voll zu nehmen.	Chronischer Darmkatarrh.
Rp. (9) Ferripyrin . . . . . 5,0 Cerae flav. . . . . 45,0 M. leni calore fiat pasta. DS. Äußerlich (Herrenknecht).	Zur Tamponade mittels Wattebäuschchen b. Zahnfleischblutungen u. Nachblutungen.

Klinisches.

Dr. Hedderich (Münchener medizinische Wochenschrift 1895, No. 1) schreibt aus der Prof. Jurasz'schen Klinik in Heidelberg: „Das Ferripyrin bietet in mehrfachen Beziehungen bedeutende Vorteile gegenüber dem Eisenchlorid. Ätzwirkungen wie bei der Anwendung von Eisenchlorid wurden auch bei längerem Kontakt des Mittels (bzw. damit getränkter Wattetampons) mit der Nasenschleimhaut nicht beobachtet. Die vorzüglich hämostatische Wirkung des Ferripyrins machte sich bemerklich in einer Reihe von Fällen, bei denen wir es mit dem besten Erfolge anwendeten. Herr Prof. Jurasz hat dasselbe auch noch in seiner Privatpraxis probeweise gebraucht und konstatierte ebenfalls sehr günstige Resultate. Besonders schön zeigte sich die blutstillende Eigenschaft in einem Falle von sehr *gefäßreichem Myxom der Nase* bei einem 18jährigen Patienten. Der Tumor pflegte schon bei vorsichtiger Sondierung intensiv zu bluten. Während sonst sehr feste Tamponade, welche zuweilen mehrmals erneuert werden mußte, notwendig war, genügten nunmehr 1–2 kleine, mit Ferripyrinlösung getränkte Wattetampons, um die Blutung zu stillen. Eine ganz ähnliche Erfahrung konnten wir bei einem sehr leicht blutenden *Nasenrachentumor* machen." Verfasser gebraucht gewöhnlich eine 18–20%ige Lösung oder das Ferripyrin in Pulverform.

Priv.-Doz. Dr. Schäffer (Münchener medizinische Wochenschrift 1895, No. 53) stellt für die Verwendung des Ferripyrins in der Gynäkologie folgende Indikationen fest:

1. Als Hämostatikum bei allen unkomplizierten *Blutungen aus den Genitalien*, wo man nicht ätzen will. Auch bei *Endometritis* ist es brauchbar, wenn man die Schleimhaut nicht zerstören soll. Hier verwendet er eine 16%ige Lösung.

2. Bei *gonorrhoischer Endometritis* vermindern intrauterine Injektionen der 1–2%igen Lösung die Hyperämie des Uterus und wirken beruhigend.

3. Bei *vorgeschrittenem Karzinom der Portio vaginalis* stillen Injektionen der 1–2%igen Lösung in die Vagina, verbunden mit Aufblasen des Ferripyrins in Pulverform, die Blutungen und lindern den Schmerz.

4. Ebenso gefahrlos wie in die Uterushöhle kann man das Ferripyrin auch in die Blase einspritzen, zumal da es den *Tenesmus* lindert.

5. Endlich ist das Ferripyrin (per os gegeben) vor allem bei *Melaena neonatorum* und bei *Blutungen im Magen und Darm* zu versuchen (0,2—0,3 g für Kinder).

Dr. W. Cubasch (Wiener medizinische Presse 1895, No. 7) hat mehrere Jahre lang die Anwendung des Ferripyrins bei *chlorotischen und anämischen Zuständen* erprobt, und zwar vorzugsweise in solchen Fällen, die mit *Kopfschmerzen, Migräne, Gastralgien und anderen Neuralgien* verbunden sind. Er verordnete das Ferripyrin in wässeriger Lösung in Einzeldosen von 0,05 g 3—4 mal täglich. Bei akuter Anämie, ebenso bei chronischer Diarrhoe wurde diese Dosis verdoppelt oder selbst verdreifacht. Verfasser kommt aus der Beobachtung von ca. 80 Fällen, die er mit Ferripyrin behandelt hat, zu folgendem Resultate: „Was bei der Verabreichung des Ferripyrins besonders ins Auge fällt, ist die rasche Abnahme der Schmerzsymptome schon nach Anwendung relativ kleiner Mengen, 2—3 Eßlöffel einer 0,3—0,5%igen Lösung pro Tag; bestehende nervöse Leiden, wie Kopfschmerz, psychische Verstimmung, Gastralgie, verlieren sich meistens in der ersten Woche; auch der Appetit hebt sich, und die Menses werden nach fortgesetztem Gebrauche regelmäßig."

Dr. Hans Degle (Medizinisches Korrespondenzblatt 10. Oktober 1895) lobt am Ferripyrin die rasche Wirkung bei *anämischen und chlorotischen Zuständen*, die mit *Neuralgie* kompliziert waren. Kopfschmerz einseitig oder beiderseitig, Neuralgien der verschiedensten Art, namentlich die so häufigen und lästigen *Interkostalneuralgien* schwanden oder wurden doch wenigstens um ein bedeutendes in wenigen Tagen gebessert, um bei konsequenter Anwendung nicht wiederzukehren. Einen störenden Einfluß auf die Verdauung oder Magenbeschwerden konnte Verfasser nie beobachten, ja eine Verbindung des Ferripyrins mit Salzsäure und Pepsin, eine, wie es scheint, besonders glückliche Kombination, behob in überraschend kurzer Zeit die bei den erwähnten Zuständen so häufigen dyspeptischen Beschwerden und die so oft den ganzen Erfolg der Eisentherapie in Frage stellende Appetitlosigkeit. — Auch bei einem nicht auf Anämie beruhenden

Falle von *Ischias* (60jähr. Mann), der wochenlang mit allen möglichen Mitteln behandelt worden war, wandte Verfasser Ferripyrin mit raschem und dauerndem Erfolge an.

Dr. Frohmann (Therapeutische Monatshefte 1895, No. 7) applizierte das Ferripyrin bei über 100 *Zahnextraktionen zur Stillung der Nachblutung* und hat stets vollständiges Aufhören der Blutung nach kurzer Zeit erzielt. Auch bei 3 Patienten, die bei früheren Extraktionen stark und lange geblutet hatten, stand die Blutung schnell nach Anwendung von Ferripyrin. Dieses wird bei Extraktionen am Unterkiefer direkt mit einem kleinen Löffel in die Alveole geschüttet; bei Oberkieferalveolen wird eine kleine Menge auf einen Wattebausch gebracht und leise in die Alveole gedrückt. — Auch der Nachschmerz war nach Anwendung des Ferripyrins geringer.

Dr. Leo Hutschneker (Wiener medizinische Wochenschrift 1897, No. 18) berichtet über einen Fall von heftigem Nasenbluten aus beiden Nasenöffnungen bei einem kräftigen jungen Mann, der einer Bluterfamilie angehörte. Die gebräuchlichen Mittel versagten gänzlich, nach Liquor ferri sesquichlorati sistierte die Blutung nur für ¼ Stunde. Schließlich nahm H. seine Zuflucht zu Ferripyrin. Eine Tamponade hiermit getränkter Wattebäuschchen brachte die *Epistaxis* nach kaum 1 Minute zum Stillstand.

Dr. Carl Kassel (Ref.: Wochenschrift für Therapie und Hygiene des Auges 1908, No. 18) bringt eine Studie über Nasenbluten und bemerkt, daß auch der Augenarzt, gelegentlich der Behandlung von Affektionen des Tränenkanals, durch *heftiges Nasenbluten* zu sofortigem, therapeutischem Eingreifen gezwungen wird. Er hält das Ferripyrin, welches er besonders nach Operationen bevorzugt, stets zur Hand und wünscht, daß jeder Arzt dieses Mittel zur Behandlung der schweren Fälle von Nasenbluten stets bereit hielte.

Priv.-Doz. Dr. Herrenknecht (Archiv für Zahnheilkunde 1909, No. 1) berichtet in einem vor Südwestdeutschen und Schweizer Zahnärzten gehaltenen Vortrag über Methoden zur *Blutstillung nach Zahnextraktionen.*

Bei leichten Fällen wird das Auflegen eines Wattebausches auf die Extraktionswunde genügen, der von dem

gegenüberstehenden Kiefer gegen die Wunde gepreßt wird und die Blutung zum Stillstand bringt, wenn man den Patienten den Mund 15 Minuten lang geschlossen halten läßt.

Handelt es sich um schwerere Blutungen, so muß man zur Tamponade und zur Verwendung blutstillender Mittel greifen.

Außer dem Wasserstoffsuperoxyd, den Nebennierenextrakten etc. gehört Ferripyrin zu den gebräuchlichsten Mitteln. Es ist von großer hämostatischer Wirkung bei relativ geringster Gewebsschädigung. Am ungeeignetsten ist Liquor ferri sesquichlorati, wegen seiner ätzenden und den Heilungsverlauf ungünstig beeinflussenden Eigenschaften.

Zweckmäßig wird Gaze oder Watte mit dem blutstillenden Mittel imprägniert und als Tampon eingeführt, wobei auch hier der Druck durch Darauflegen eines Wattebausches und Zusammenbeißen verstärkt werden kann.

Weitere Mittel zur Blutstillung sind Wärme und Kälte. Bei sehr schweren Blutungen empfiehlt Autor auf Grund seiner Erfahrungen dringend die folgende Methode.

Reines Bienenwachs oder Paraffin vom Schmelzpunkt 50–60° wird vorsichtig zum Schmelzen gebracht und mit 10% Ferripyrin versetzt:

Ferripyrini	5.0
Cerae flavae	45.0

In diese flüssige Mischung taucht man einen kleinen Wattebausch, den man alsdann in die von allem Blutgerinnsel befreite Extraktionswunde unter Druck einführt. Dieser mit einem weiteren Wattebausch bedeckte Wachstampon erstarrt sehr schnell; er schließt die Wunde hermetisch ab und bringt die Blutung gewöhnlich sofort zum Stillstand. Hierbei wirken also drei Faktoren, der Druck des anderen Kiefers, die große Wärme und das Hämostatikum selbst. Eine derartige Tamponade läßt man 2 bis 3 Tage liegen, und sie braucht in der Regel nicht mehr erneuert zu werden. Ziemlich gleichgültig ist es, wo der Sitz der Blutung ist, ob in der Nähe des Zahnfleisches oder in der Tiefe der Alveole. Wichtig ist, daß vor der Tamponade alle Blutgerinnsel entfernt werden und daß bei Blutungen aus der Tiefe das Zahnfach vollständig leer ist. Bei Zahnfleischblutungen genügt das feste Aufdrücken eines mit Ferripyrin-Wachs getränkten Wattebausches.

Nach jeder Extraktion, wo es zu einer stärkeren Blutung gekommen war, ist es zur Vermeidung von Nachblutungen,

besonders wo Nebennierenpräparate zur Anwendung gelangten, ratsam, größere Flüssigkeitsaufnahme oder körperliche Anstrengungen zu verbieten. Der Patient ist sorgsam zu überwachen, bis jede Gefahr überwunden ist.

Literaturauszug über Ferripyrin.

Hedderich, Ferripyrin, ein neues Hämostatikum. Münchener medizinische Wochenschrift 1895, No. 1.

Schäffer, Ferripyrin, ein neues Hämostatikum für Gynäkologen und Geburtshelfer. Münchener medizinische Wochenschrift 1895, No. 53.

Degle, Zur Anwendung des Ferripyrins. Medizinisches Korrespondenzblatt, 10. Oktober 1895.

Cubasch, Die therapeutische Anwendung des Ferripyrins. Wiener medizinische Presse 1895, No. 7.

Frohmann, Ferripyrin bei Blutungen nach Zahnextraktionen. Therapeutische Monatshefte 1895, No. 7.

Hotschneker, Ein Fall von Haemophilia congenita. Wiener medizinische Wochenschrift 1897, No. 18.

Schäffer, Neuste Methoden zur Bekämpfung akuter sowie häufig auftretender Metrorrhagien. Deutsche Praxis 1899, No. 11–14.

Kassel, Blutstillung. Therapeutische Rundschau 1907, No. 42–43.

Herrenknecht, Blutstillung nach Zahnextraktionen. Archiv für Zahnheilkunde 1909, No. 1.

Gujasanolum

(Gujasanol)

(Salzsaures Diäthylglykokoll-Guajakol).

$$C_6H_4\begin{matrix}\diagup OCH_3 \\ \diagdown O \cdot CO \cdot CH_2 \cdot N(C_2H_5)_2 \cdot HCl\end{matrix}$$

Die klinischen Erfahrungen mit Benzosol haben ergeben, daß selbst wasserunlösliche Guajakolverbindungen imstande sind, auf gewisse Krankheitsprozesse eine günstige Wirkung auszuüben, obwohl die Unlöslichkeit dieser Körper naturgemäß auch eine relativ geringe Resorptionsfähigkeit derselben bedingt.

Die Beobachtungen vieler Praktiker haben ferner gezeigt, daß die Tuberkulose z. B. nur durch die Einfuhr großer Mengen von Guajakol in den erkrankten Körper günstig beeinflußt werden kann, und so durfte man auf Grund dieser Erfahrungen mit einiger Sicherheit erwarten, daß lösliche und folglich resorptionsfähigere Guajakolpräparate die unlöslichen Verbindungen in manchen Fällen an rascher Wirksamkeit übertreffen würden. Es hat daher auch nicht an Bestrebungen gefehlt, solche löslichen Verbindungen darzustellen, ein Ziel, welches bis jetzt aber noch nicht erreicht worden war. Erst den Bemühungen des Professors Dr. Einhorn, München, ist es gelungen, durch die Darstellung des Gujasanols ein wasserlösliches Guajakolpräparat zu finden, welches vollständig ungiftig ist und absolut reizlos wirkt. Gleichzeitig zeichnet sich dieses neue Präparat dadurch aus, daß es mit besonderer Leichtigkeit im Organismus Guajakol abspaltet und ausgezeichnet resorbiert wird, ohne die Magen- oder Darmschleimhäute irgendwie anzugreifen.

Die therapeutischen Eigenschaften des Gujasanols haben sich, nach pharmakologischer und klinischer Prüfung, als äußerst wertvoll erwiesen.

Darstellung. Gujasanol wird dargestellt, indem man auf Guajakol Chloracetylchlorid einwirken läßt und das so erhaltene Reaktionsprodukt mit Diäthylamin umsetzt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Farblose Kriställchen von schwachem Geruch nach Guajakol, die sich in gleichen Teilen Wasser und in 25 Teilen Weingeist zu einer farblosen Flüssigkeit von ganz schwach saurer Reaktion lösen. Schmelzpunkt 183—184°.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung gibt mit Silbernitrat einen weißen, in Ammoniakflüssigkeit löslichen Niederschlag. Natronlauge fällt die freie Base als Öl aus.

Prüfung. Gujasanol soll sich in Wasser und Weingeist klar und farblos lösen.

0,1 g auf Platinblech verascht, darf keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

0,5 g des Präparates werden in einem Bechergläschen mit 1 ccm offizineller Natronlauge durchfeuchtet, und das Becherglas mit einem Uhrglas bedeckt, auf welchem ein Stückchen feuchten Kurkumapapier befestigt ist. Im Verlauf einer Stunde soll eine Veränderung des Reagenzpapieres durch Anwesenheit von Diäthylamin nicht eintreten.

1 g Gujasanol (genau gewogen) in Wasser gelöst und mit 1/10 Normal-Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator titriert, soll 37,8—38,9 ccm 1/10 Normal-Natronlauge zur Neutralisation verbrauchen.

Pharmakologisches. Die von Heinz ausgeführte Untersuchung an Tieren zeigte, daß Gujasanol durchaus ungiftig ist. Selbst Dosen von 3 g subkutan brachten bei Kaninchen keinerlei Wirkungen hervor, auch pathologisch-anatomisch waren keine Änderungen zu konstatieren. In dem Harn der Versuchstiere konnte freies Guajakol nachgewiesen werden, ein Beweis, daß dieses im Organismus abgespalten wird. Weiterhin hat Gujasanol den Vorzug, in 2%igen Lösungen gar nicht zu reizen, ja selbst 10%ige Lösungen sind wohl für empfindliche Schleimhäute etwas reizend, ätzen aber noch nicht. Gujasanol ist auch antiseptisch wirksam, etwa so stark wie Borsäure; es besitzt außerdem desodorierende und schwach anästhesierende Eigenschaften.

Indikationen. Gujasanol hat sich, subkutan oder innerlich gegeben, bei der Lungen-, Larynx- und Darmtuberkulose bewährt. Ozaena ist durch Tamponade mit 10—20%igen Lösungen schnell geheilt worden. Als Desodorans hat es bei jauchigen Geschwüren gute Dienste geleistet. Zu Spülungen ist es bei Stomatitis, Pylorusstenose, Kieferhöhlenempyemen und Cystitis benutzt worden; bei jauchiger Cystitis wurde es mit gutem Erfolge innerlich gegeben. Auch in der Ophthalmologie ist es als mildes Antiseptikum gut brauchbar, und macht sich hierbei seine schwach anästhesierende Wirkung angenehm bemerkbar. Eine direkt spezi-

fische Wirkung übt das Gujasanol bei Zersetzung des Magen- und Darminhaltes und gegen Oxyuris vermicularis aus.

Dosierung. In der Phthiseotherapie werden Dosen von 3—12 g täglich entweder als Pulver in Oblaten oder 3—4 g subkutan in konzentrierter wässeriger Lösung gegeben und gut vertragen. Zu Verbänden bei Geschwüren benutzt man die 2%ige Lösung, zu Spülungen je nach dem Orte der Behandlung Lösungen von 1—3 : 1000. In der Ophthalmologie werden 1%ige Lösungen angewandt.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Gujasanol . . . . . 1,0 D. tal. dos. Nr. XX S. 3mal tägl. 1 Pulver in Oblate zu nehmen.	Gastro-intestinale Gärung, Larynx- u. Lungentuberkulose, tuberkul. Diarrhöen, jauchige Cystitis.
Rp. (2) Gujasanol . . . . . 10,0 Aqu. dest. . . . . . 40,0 MDS. 20%ige Lösung zur subkutanen Injektion. Dosis bis 20 ccm pro die.	Phthise, Sepsis.
Rp. (3) Gujasanol . . . . 10,0 Aqu. dest. ad . . . 100,0 MDS. 10%ige Lösung zur Tamponade.	Ozaena.
Rp. (4) Gujasanol . . . 0,5—3,0 Aqu. dest . . . . . 1000,0 MDS. Zu Spülungen.	Blasenerkrankungen, Pyelocystitiden.
Rp. (5) Gujasanol . . . . . 2,0 Aqu. dest . . . . . 100,0 MDS. 2%ige Lösung zu Dauerverbänden.	Karzinome, Sarkome, Ulzerationen, Kieferhöhlenempyeme.
Rp. (6) Gujasanol . . . 1,0(—3,0) Aqu. dest. ad . . . 1000,0 MDS. Zu Spülungen nach Vorschrift.	Ophthalmologie, Stomatitis.
Rp. (7) Gujasanol . . . 15,0—22,5 Aqu. dest. . . . . . 150,0 MDS. In 3 Teilen an 3 hintereinander folgenden Abenden zum Einlauf bei Erwachsenen. (Bahn, Loginsche.)	Oxyuris vermicularis. Bei Kindern 1,5 bis 2,25 g Gujasanol auf je 75 ccm Wasser.
Rp. (8) Gujasanol . . . . . 3,5 Sapon. medic. . . . . 2,0 Aqu. fervid. ad . . . 1000,0 MDS. Klysma. An drei Abenden innerhalb einer Woche ist ein solches Klysma zu geben. Vorher ist ein Reinigungsklystier zu verabfolgen. Für Erwachsene (Koch).	Oxyuris vermicularis.
Rp. (9) Gujasanol . . . 2,0—3,0 Sapon. med. . . . . 1,0 Aqu. fervid. ad . . . 500,0 MDS. Klysma. An drei Abenden innerhalb einer Woche ist ein solches Klysma zu geben. Vorher ist ein Reinigungsklystier zu verabfolgen. Für Kinder (Koch).	Oxyuris vermicularis.

Klinisches.

Prof. Dr. A. Einhorn (Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 1) berichtet kurz über die Versuche, die in der medizinischen und chirurgischen Universitätsklinik in München und in verschiedenen anderen Krankenhäusern mit Gujasanol angestellt worden sind. Bei *Behandlung der Phthise* wurde das Präparat, anfangend mit 3 g bis zu 12 g, täglich in Oblaten per os oder in hypodermatischer Injektion einer konzentrierten wässerigen Lösung verabreicht. Bei letzterem Verfahren wird das Mittel gut resorbiert, und selbst bei gelegentlicher Injektion von 3—4 g entstehen weder lokale Störungen noch Fernwirkungen auf das Blut, das Herz, die Nieren usw. Bei beiden Darreichungsformen wird das Mittel sehr gut vertragen, insbesondere stellen sich niemals Magenstörungen ein, und es wurde beobachtet, daß der Appetit der ihrer gewohnten Beschäftigung nachgehenden Patienten unter dem Einflusse des Mittels so gehoben wurde, daß sie ohne besondere Ernährungstherapie usw. an Gewicht zunahmen. Ferner wurde eine günstige Beeinflussung der Erscheinungen der Lungenspitzentuberkulose bei täglicher Darreichung der Substanz konstatiert. Die recht großen Dosen, in welchen die neue Verbindung verabreicht werden kann, ohne daß Störungen irgendwelcher Art zu befürchten sind, gestatteten es, den Organismus in ganz unschädlicher Weise mit Guajakol zu durchschwemmen, und so gelangten unter dem Einfluß des Mittels unter anderem *tuberkulöse Geschwüre des Larynx* ohne örtliche Behandlung zur Heilung. Bei den *Diarrhöen der Phthisiker* ist das Gujasanol wegen seiner Ungiftigkeit in großen Dosen anwendbar und daher das beste Darmdesinfiziens. In der Tat wurden nach zahlreichen Beobachtungen bei innerlichem Gebrauch tuberkulöse Diarrhöen in der Regel mit prompter Sicherheit sofort sistiert. Sehr zufriedenstellende Resultate wurden ferner mit Gujasanol bei *Ozaena* erzielt. Die Behandlung besteht in einer Tamponade mit 10—20 %iger Lösung des Salzes, wobei die Tampons ½—1 Stunde liegen bleiben. Als *Desodorans* hat sich die Verbindung bei Behandlung von *jauchigen Karzinomen* — ausgenommen *Uterus-Karzinomen* —, *aufgebrochenen Sarkomen, luetischen Knochenulzerationen usw.* bewährt, wobei meistens Dauerverbände mit 2 %iger Lösung des Präparates zur Anwendung gelangten. Ebenso bei

Fällen von *sehr übelriechender Stomatitis*, in einem von *Pylorusstenose mit fauliger Zersetzung des Mageninhaltes und bei Kieferhöhlenempyemen. Auch bei jauchiger Cystitis* (täglich 8 g per os).

Als Resumé ergibt sich, daß das Gujasanol

1. das einzige leicht lösliche Guajakolpräparat ist, welches im Organismus Guajakol abspaltet;

2. eine ganz ungiftige Verbindung ist, die nicht ätzt, leicht resorbiert wird und anästhesierend, antiseptisch und desodorierend wirkt;

3. ohne Aufstoßen oder Erbrechen oder sonstige Schädigungen zu verursachen, in großen Dosen bis zu 12 g täglich per os (Dosierung 3 g in Oblaten) oder subkutan verabreicht werden kann und dadurch berufen zu sein scheint, in der Behandlung der Tuberkulose eine Rolle zu spielen;

4. tuberkulöse Diarrhöen sofort sistiert;

5. als Desodorans bei Ozaena, Stomatitis, jauchigem Karzinom usw. geeignet ist;

6. als Antiseptikum und leichtes Anästhetikum bei der Blasendesinfektion und in der Augenheilkunde Verwendung finden kann.

Dr. Friedr. Schaefer (Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 31) schreibt: „Das *Gujasanol ist das einzige leicht lösliche Guajakolpräparat, das im Körper Guajakol abspaltet;* es ist gänzlich ungiftig, nicht ätzend, leicht resorbierbar und wirkt anästhesierend, antiseptisch und desodorierend. — Schon seit mehreren Jahren wurden damit in der medizinischen, chirurgischen wie laryngologischen Universitätspoliklinik zu München, sowie in der Privatpraxis meines Chefs, des Herrn Prof. Dr. Schech, Versuche angestellt. Durch alle seine Vorzüge gegenüber den anderen Kreosot-Guajakolpräparaten waren die Erwartungen, welche auf das Gujasanol gesetzt wurden, sehr hohe — kann es doch in größeren Dosen subkutan verabreicht werden —, so daß man hoffte, nun ein direkt vom Blute aus wirkendes Mittel gegen den Tuberkelbazillus zu besitzen. Als aber diese Hoffnung sich bald als zu hoch geschraubt erwies, ging es mit dem Gujasanol fast wie mit dem Kreosot, das ebenfalls zuerst für eine Art Panazee gegen die Tuberkulose begrüßt, später aber sehr unterschätzt wurde, um schließlich doch wieder an An-

sehen zu gewinnen. – Neben den vielen negativen Resultaten, besonders in schwereren Fällen, wurden im Laufe der Jahre doch immer wieder einige ganz glänzende Resultate mit dem Gujasanol erzielt, so heilten einige *floride Kehlkopf-(Lungen-) phthisen* ohne jede örtliche Behandlung in kurzer Zeit unter dem Einfluß des Präparats. Schwere *tuberkulöse Knochenerkrankungen*, die seit langem jeder Therapie trotzten, heilten unter Gujasanolbehandlung zusehends. Bei einigen *Fällen von schwerer Sepsis*, die schon lange Zeit hoch fieberten, trat bei Darreichung von Gujasanol in wenigen Tagen Entfieberung ein, während andere Fälle unbeeinflußt blieben. Infolgedessen wurde doch immer wieder zu dem Mittel zurückgegriffen, und heute steht schon sicher fest, daß wir im Gujasanol ein Präparat besitzen, das mindestens den übrigen Kreosot-Guajakol-Präparaten ebenbürtig zur Seite steht und sie infolge seiner Löslichkeit und seiner Ungiftigkeit (ein Patient nahm aus Irrtum lange Zeit täglich 36 g ohne jede Störung) sogar zu übertreffen scheint. Der praktische Arzt wird gern zu dem Mittel greifen, da die Tuberkulose sonst medikamentös so wenig zu beeinflussen ist, und weil das Gujasanol gegenüber den schwer löslichen, anderen Guajakolpräparaten zweifellos viel besser ausgenutzt wird."

Hofrat Dr. Fr. Crämer (Vorlesungen über Magen- und Darmkrankheiten, München 1903) empfiehlt bei *Magenausspülungen, wenn starke Zersetzungen* oder *Gärungserscheinungen* vorhanden sind, mit Gujasanollösungen nachzuspülen.

Dr. A. Rahn (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1905 No. 10) erprobte das Gujasanol als ein vielseitiges Guajakolpräparat unter verschiedenen Gesichtspunkten und zwar per os oder per rectum angewendet. Intern wirkt es *bei chronischem Gärungs-Magen-Katarrh* in Dosen von 5mal täglich 0,5—1 g, indem bald die Blähungserscheinungen schwinden.

Im Klysma von 0,5 : 100,0 täglich 1mal ausgeführt, benutzt es R. *bei chronischem, auch tuberkulösem Darmkatarrh*, ferner zu Pinselungen *bei chronischer Rhinitis* in 2%iger Lösung.

Idem (Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 16) berichtet dann weiter über die Anwendung von Gujasanol bei *Oxyuris vermicularis*, das ein einfaches und in seiner Wirkung nachhaltiges Mittel darstellt. Die Anwendung gestaltet sich folgendermaßen. Nach Ausspülung des Mastdarms

mit 150 ccm einer dünnen, lauwarmen Seifenlösung mittels grauen Gummirohres wird mit einer 4—5%igen wässerigen Gujasanollösung, die 3—5 Minuten in linker Seitenlage im Mastdarm zurückzuhalten ist, nachgespült. Diese Spülungen werden an drei aufeinanderfolgenden Tagen vorgenommen. Bei Kindern verwendet man zur Spülung 75 ccm einer 2 bis 3%igen Gujasanollösung.

Idem (Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 37) bringt des weiteren eine therapeutische Notiz und betont darin, wie bei richtiger und sparsamer Verwendung die Gujasanollösung einen brauchbaren und wertvollen Behelf bei *Desodorierung von Mund und Nase* geben kann, wobei namentlich die Mundspülung *bei der Quecksilberkur* gemeint ist. „Es ist bekannt, daß schon kleine Mengen von Quecksilber zugleich mit der gewissermaßen noch physiologischen Lockerung des Zahnfleisches immer einen süßlich fauligen Geruch — Foetor ex ore — erzeugen, der dem Patienten höchst lästig ist und für die Umgebung auffällig sein kann. Diesen spezifischen Foetor benimmt das bisher so beliebte Kali chloricum bei weitem nicht so sicher als Gujasanol; auch die Zahntinkturen und Mundwässer sind hier wenig nachhaltig. Sparsam und recht wirksam ist eine 10%ige Gujasanollösung. Diese 10%ige Lösung wird direkt zum Pinseln des Zahnfleisches benutzt; von derselben Lösung kann man auch schnell ein Mundwasser bereiten durch tropfenweises Aufgießen auf ein Wasserglas lauen Wassers.

Einfach und sicher erreicht man so eine Desodorierung der Mundhöhle im Verlaufe einer Quecksilberkur."

Dr. Laplanche (Ärztliche Mitteilungen 1906, No. 10) sagt, daß Gujasanol zurzeit das beste und sicherste Mittel *zur dauernden Entfernung der Oxyuren* zu sein scheint. Er gibt etwas schwächere Klysmen als Rahn, in drei aufeinanderfolgenden Tagen nach vorausgegangenem Reinigungsklystier und sah dauernden Erfolg, wo vorher verschiedene andere Mittel versagt hatten.

Dr. S. I. Diballow (Praktischeski Wratsch 1907, No. 24) wandte das Gujasanol in 21 Fällen *von chronischer und subakuter Bronchitis* und in 4 Fällen von *Pneumonia croupose resp. chronica* mit Zufriedenheit an. Die Patienten, im Alter von 25—72 Jahren, erhielten pro die 2—3 g Gujasanol per os,

in einigen Fällen mit wenigen Milligramm Heroin. Die Heilung erfolgte schnell; auch bei veralteten Fällen trat eine baldige Besserung ein. Irgendwelche Nebenerscheinungen wurden nicht beobachtet.

Literaturauszug über Gujasanol.

Einhorn, Über ein neues Guajakolpräparat. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 1.

Schaefer, Gujasanol. Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 31.

Crämer, Vorlesungen über Magen- und Darmkrankheiten; Magenerweiterung. Lehmanns Verlag, München 1903.

Rahn, Therapeutische Notizen über einige neuere Arzneimittel. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1905, No. 10.

Rahn, Gujasanol gegen Oxyuris vermicularis. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 16.

Girardi, Il Gujasanolo. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1905, No. 110.

Rahn, Gujasanol bei Desodorierung von Mund und Nase. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 37.

Laplasche, Gujasanol bei Oxyuris vermicularis. Ärztliche Mitteilungen 1906, No. 10.

Diballow, Zur Behandlung chronischer Bronchitis mit Gujasanol. Praktischeski Wratsch 1907, No. 24.

Holocainum hydrochloricum

(Holocainchlorhydrat)

(Salzsaures p.-Diäthoxyäthenyldiphenylamidin).

$$CH_3 \cdot C \left< \begin{array}{l} N \cdot C_6H_4OC_2H_5 \\ NH \cdot C_6H_4OC_2H_5 \end{array} \right. ; HCl$$

Das von Täuber hergestellte Holocain gehört chemisch zu den Amidinen, zeichnet sich aber, wie Heinz feststellte, vor den übrigen Körpern dieser Klasse durch eine stark anästhesierende Wirkung aus und wurde infolgedessen nach Bekanntwerden dieser Eigenschaft als Ersatz des Kokains vielfach in der Augenheilkunde benutzt, auf welchem Gebiete es sich durchaus bewährt hat.

Darstellung. Durch Einwirkung von Phosphoroxychlorid auf ein Gemisch von para-Phenetidinsulfat und Phenacetin erhält man das schwefelsaure Holocain, aus welchem durch Natronlauge die Base abgeschieden und durch Umlösen aus Alkohol gereinigt wird. Die freie Base wird in heißer Salzsäure gelöst, aus welcher sich nach dem Erkalten das salzsaure Salz als weißes Kristallpulver abscheidet.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Farblose Kriställchen, die sich in 50 Teilen Wasser mit neutraler oder ganz schwach alkalischer Reaktion lösen. Schmelzpunkt 194—195°. Beim Kochen in Glasgefäßen trübt sich die wässerige Lösung durch Abscheidung einer kleinen Menge der freien Base. Die Auflösung des salzsauren Holocains nimmt man am besten in Porzellangefäßen vor und filtriert die vollkommen erkaltete Lösung in gut mit Salzsäure ausgekochte Glasfläschchen.

Identitätsreaktionen. Silbernitratlösung erzeugt in der wässerigen Lösung einen weißen, käsigen Niederschlag von Chlorsilber. Ammoniakflüssigkeit fällt freies Holocain als weißen Niederschlag.

Prüfung. In Wasser soll salzsaures Holocain klar und farblos mit neutraler, höchstens ganz schwach alkalischer Reaktion löslich sein.

Wird aus 1 g des Salzes durch Zusatz von Ammoniakflüssigkeit in mäßigem Überschuß die Base abgeschieden, so soll dieselbe, aus absolutem Alkohol umkristallisiert, farblose Nädelchen vom Schmelzpunkt 121° ergeben.

Wird 1 g salzsauren Holocain in 100 ccm Wasser gelöst und die Lösung mit $^{1}/_{10}$-Normal-Natronlauge unter Anwendung von Phenolphtalein als Indikator titriert, so sollen zur Neutralisation 29,3—30,1 ccm $^{1}/_{10}$ Normal-Natronlauge verbraucht werden.

0,1 g salzsaures Holocain hinterlasse nach dem Verbrennen auf Platinblech keinen wägbaren Rückstand.

Pharmakologisches. Holocain wirkt bei Einträuflung in den Kornealsack besser als Kokain; die Anästhesie tritt schneller als bei diesem ein, ferner trocknet es das Epithel der Kornea nicht aus und beeinflußt auch nicht die Pupillenweite und die Zirkulation im Augeninnern. Im Tierexperiment ist es giftiger als Kokain, weshalb auch der erste Untersucher, Heinz, es nur zu Instillationen empfahl. Doch ist das Holocain seitdem vielfach, besonders von amerikanischen Ärzten, zu subkonjunktivalen Injektionen verwendet worden, ohne daß üble Zufälle, die beim Kokain bekanntlich nicht zu den Seltenheiten gehören, beobachtet wurden. Die Holocainlösungen haben vor Kokainlösungen den Vorzug, daß sie antiseptische Wirkung besitzen. Nach Heinz und Schlösser wirken bereits 0,1 %ige Lösungen deutlich verzögernd auf Fäulnis und Gärung; die praktisch verwertete 1 %ige Holocainlösung ist ein kräftiges Antiseptikum. Es ist daher nicht nötig, die Lösungen zu sterilisieren. Indessen vertragen sie auch — ein weiterer Vorzug dem Kokain gegenüber — die Sterilisation, ohne an ihrer anästhesierenden Kraft eine Einbuße zu erleiden.

Indikationen. Die 1 %ige Lösung hat sich bei allen kleineren Operationen am Auge, wie auch Entfernung von Fremdkörpern und ähnlichem, aber auch bei größeren Eingriffen, z. B. Schieloperationen, gut bewährt, so daß die Patienten es häufig dem Kokain vorzogen.

Dosierung. Für die Entfernung von Fremdkörpern genügt meist das Einträufeln von 2—3 Tropfen der 1 %igen Holocain-Lösung, wonach die Anästhesie innerhalb 1 Minute eintritt. Soll die Anästhesie länger dauern, so instilliere man diese Dosis 2—3 mal, mit Intervallen von 5 Minuten, dann ist das Auge für ca. 40 Minuten unempfindlich.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Holocain. hydrochlor. 0,1 Aqu. dest. ad . . . 10,0 MDS. 2–3 Tropfen einzuträufeln. Zur Erzielung länger dauernder Anästhesie ist die Dosis 2–3 mal in Intervallen von 5 Minuten zu instillieren.	Operationen am Auge, Entfernung von Fremdkörpern, Schieloperation, Iridektomie, galvanokaustische Verschorfung von eitrig. Hornhautgeschwüren.	Rp. (3) Argyrol . . . . . . 0,5 Holocain hydrochlor. 0,05 Atropin. sulf. . . . 0,02 Vaselin. americ. alb. 5,0 M. f. ungt. DS. 2–3mal tägl. etwas in den Bindehautsack einzustreichen (Hinshelwood).	Bei infektiösem Hornhautgeschwür.
Rp. (2) Holocain. hydrochlor. 1,0 Aqu. dest. ad . . . 100,0 MDS. Zu subkonjunktivalen Injektionen. Dosis von 1 ccm nicht zu überschreiten.		Rp. (4) Holocain. hydrochlor. Cocain. hydrochlor. āā 0,05 Aqu. dest. . . . . 10,0 MDS. Zu Händen des Arztes (Lagrange, Cosse).	Iridektomie, Katarakt.

Klinisches.

Dr. R. Kuthe (Centralblatt für praktische Augenheilkunde II. 1897), berichtet als Oberarzt an Geheimrat Hirschbergs Augenklinik (Berlin), über 45 dort mit Holocain behandelte Fälle. Die Lösungen wurden vor dem Gebrauch durch 15 Minuten langes Kochen in strömendem Dampfe sterilisiert. — Schon 15 Sekunden nach der Einträuflung von 2–3 Tropfen der 1%igen Lösung pflegte die Unempfindlichkeit der Augapfeloberfläche eine vollkommene zu sein und mindestens 10 Minuten anzuhalten. In einzelnen Fällen hielt die Anästhesie 15–18 Minuten an. Das Einträufeln war mit leisem Brennen verbunden, das aber sofort nachließ und keine Trockenheit und Kälteempfindung in der Kornea zum Gefolge hatte. Ebensowenig war die bei Kokain auftretende Austrocknung des Kornealepithels zu konstatieren. In einem Falle von *Leukom*, wo Geheimrat Hirschberg die Färbung machte, war trotz reichlicher Berieselung der Hornhaut mit Holocain das Epithel der Randzone der Kornea vollkommen glatt und spiegelnd nach Beendigung der Operation. — Holocain hat nach Verfasser keinen Einfluß auf die Pupillenweite. — Auch die übrigen unangenehmen Nebenwirkungen des Kokains, stärkeres Klaffen der Lidspalte, Anämie der Konjunktiva, geringes Vorrücken des Augapfels — wurden bei

Holocain nicht beobachtet. — Holocain zeigte sich ferner als gut wirksam bei einem *sehr schweren Hornhautabszeß mit starker Schwellung und Rötung der Bindehaut.* — Nebenwirkungen hat Verfasser in keinem Falle beobachten können.

Dr. G. Gutmann (Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 11) hat Holocain in 30 Fällen erprobt. Er gibt an, daß bei einmaliger Einträuflung von 3—5 Tropfen der 1%igen Holocainlösung ins Auge nach schnell vorübergehendem Brennen bereits innerhalb 1 Minute vollkommene Anästhesie der Kornea eingetreten ist. — Er konnte in 12 Fällen *Fremdkörper aus der Kornea ohne Spur von Reflexempfindlichkeit entfernen.* In einem Falle konnten 6 Minuten nach Entfernung des Fremdkörpers die restierenden, tief in der Kornea sitzenden Rostteilchen, ohne daß eine zweite Einträuflung erfolgt war, auf das genauste entfernt werden. — Auch an stark entzündetem Auge mit stark injizierter Konjunktiva *(eitriges Hornhautgeschwür mit Iritis)*, wo ja Kokain meist versagt, war die Anästhesie nach einmaliger Einträuflung von 4 Tropfen einer 1%igen Holocain-Lösung eine vollkommene, so daß die *galvanokaustische Verschorfung des Geschwüres* vollkommen schmerzlos vorgenommen werden konnte. — Bei einer *Schieloperation* konnte Verfasser *Kokain und Holocain vergleichen.* Bei einem 14jährigen Patienten mit alternierendem *Strabismus convergens* hatte er das linke Auge unter Kokainanästhesie tenotomiert. Patient erhielt 2mal von einer 4%igen und einmal von einer 10%igen Lösung eingeträufelt. Am Nachmittage, also 3 bis 4 Stunden nach der Operation, bekam Patient eine typische Kokainintoxikation, erholte sich aber nach schwarzem Kaffee und Morphin sehr schnell. Einige Tage später tenotomierte Verfasser das rechte Auge unter Holocainanästhesie. 4 Minuten nach Einträuflung von 4 Tropfen bestand Anästhesie. Patient gab nach der Operation an, weniger Schmerz empfunden zu haben als bei der ersten Operation. Eine Intoxikation trat hier nicht ein. — Die Kornea blieb in allen Fällen während der Anästhesie feucht, glatt und glänzend, eine Epithelvertrocknung trat nicht ein. — Die Weite der Pupille und die Akkomodation werden durch Holocain nicht beeinflußt. Nach Verfasser hat Holocain folgende Vorzüge vor dem Kokain: 1. Die Anästhesie tritt schneller ein. 2. Die Kornea trocknet nicht aus. Die Pupille erweitert sich nicht. 4. Die Spannung des Bulbus bleibt unverändert.

Dr. Winselmann (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde XXXV, 1897) hatte ebenfalls Gelegenheit, an ein und derselben Patientin einen *Vergleich zwischen Kokain und Holocain* zu ziehen. Es handelte sich um ein 16jähriges Mädchen mit *Auswärtsschielen*, bei dem beiderseits die Recti externi tenotomiert wurden und zwar rechts unter Holocain-, und links unter Kokainanästhesie. Von ersterem kam eine 1%ige, von letzterem eine 3%ige Lösung zur Verwendung. Nach Beendigung der Operation erklärte Patientin entschieden, an dem mit Holocain operierten Auge weniger gespürt zu haben, als an dem linken. Auch die Blutung war auf dem rechten Auge weit geringer als auf dem mit Kokain behandelten. — Weiterhin hat Verfasser eine große Anzahl von *Fremdkörpern aus der Kornea* unter Holocainanästhesie entfernt; stets trat diese nach nur 1 Tropfen der 1%igen Lösung in wenigen Sekunden ein. — Auch bei anderen Operationen am Auge, wie *Discission eines Nachstares, Graefesche Operation* usw. wurde Holocain mit gutem Erfolge angewendet. Irgendwelche, unangenehme Nebenwirkungen wurden nie beobachtet. — Auch Winselmann bevorzugt Holocain vor dem Kokain, weil es die Kornea weniger austrocknet, weil die Anästhesie schneller eintritt, und die Pupillen nicht beeinflußt werden.

Dr. F. Lagrange und Dr. Francis Cosse (Monographie, Paris 1897) glauben, daß das Holocain verdient, in der Augenbehandlung einen bedeutsamen Platz einzunehmen, sind doch seine Vorzüge gegenüber dem Kokain in vielen Fällen ganz offenkundig. Es scheint daher angebracht, *bei Operationen an der Konjunktiva und der Oberfläche der Kornea* Holocain ausschließlich anzuwenden und das Kokain nur in den Fällen in Gebrauch zu nehmen, wo es gilt, den bestehenden intraokularen Druck zu verringern.

Den Beobachtungen von L. und C. liegen 70 Beobachtungen zugrunde, bei denen *Holocain in 10%iger Lösung vergleichsweise gegen Kokain (25%ig) probiert* wurde. Um möglichst einwandsfreie Resultate zu haben, wurden bei gleichen Erkrankungen beider Augen ein und derselbe Patient stets so behandelt, daß ein Auge mit Kokain, das andere mit Holocain anästhesiert wurde. Letzteres bewirkte selbst *bei Entzündungen und Eiterung* eine sehr starke Abnahme der Sensibilität, die nach zehn Minuten am meisten ausgeprägt war.

In derartigen Fällen wurden bis zu 10 Tropfen der Lösung verbraucht. Besonders befriedigend war die Anästhesie bei der *Entfernung von Fremdkörpern*; schon nach Einträuflung von 1—2 Tropfen fühlten die Patienten die Spitze des Instruments nicht mehr, auch war keine Pupillenerweiterung eingetreten, der intraokulare Druck und die Akkomodation nicht gestört.

Ihre praktischen Studien fassen die Autoren dahin zusammen, daß die Verwendung von Holocain besonders dann indiziert ist, *wenn die Konjunktiva entzündet ist.*

Das Mittel der Wahl ist Holocain bei *Schieloperationen, Pterygium, Chalazion.* Bei *Iridektomie und Katarakt* empfiehlt sich eine Kombination von Kokain und Holocain (Holocain. mur. 0,05, Cocain. mur. 0,05, Aq. dest. 10,0).

Dr. Hinshelwood (Ref.: Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1898, No. 39) hat Holocain bei *verschiedenen Entzündungen des Auges zur Beseitigung des Schmerzes oder des Blepharospasmus,* sowie zur Erleichterung der Untersuchung angewendet; ebenso vor Ätzungen mit dem Kuprum- oder Lapisstifte. In allen diesen Fällen hat es sich gut bewährt. — Ferner wurde es gebraucht bei 154 operativen Eingriffen am Auge (meist Entfernung von Fremdkörpern). Bei allen *Operationen an der Bindehaut,* sowie bei *Entfernung von Fremdkörpern* zeigte das Holocain sich dem Kokain überlegen. Bei *Iridektomien* hat die Anwendung des Holocains noch den Vorzug vor der des Kokains, daß Holocain die Weite der Pupille nicht beeinflußt.

Dr. Hirschfeld (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde XXXV, 1897, pag. 154) berichtet aus der Prof. Schöllerschen Augenklinik über vielfache Versuche mit der 1%igen Holocainlösung. Ein bis zwei Tropfen davon genügen, um vollkommene Anästhesie hervorzurufen, und zwar beginnt diese Wirkung ½—1 Minute nach der Einträuflung und ist nach 2—3 Minuten vollkommen; nach 10 Minuten ist sie noch nachweisbar. — Nach Verfasser ist die 1%ige Holocainlösung der 2%igen des Kokains gleich, übertrifft sie sogar meist. Besonders hervorzuheben ist das Fortfallen der lästigen Mydriasis. — Intoxikationserscheinungen sind nie beobachtet worden, trotzdem mehrfach bei *Schieloperationen* die Holocainlösung in das subkonjunktivale Gewebe geträufelt wurde.

Dr. Fritz Löwenstamm (Therapeutische Monatshefte, Mai 1897) hat in der Gutmannschen Augenklinik in Berlin *untersucht, welche Quantität der 1%igen Holocainlösung nötig ist, um für ca. 20 Minuten* (solange dauert ungefähr eine Schieloperation) *Anästhesie zu erzeugen.* Er machte zunächst in 3 Fällen zweimalige Einträuflungen von je 4 Tropfen mit einem Intervall von 5 Minuten; die hierdurch erhaltene Anästhesie dauerte 19 Minuten an. Später wurde an sechs Augen dreimalige Einträufelung von je 4 Tropfen mit dem Intervall von 5 Minuten angewendet, und hierbei stellte sich heraus, daß die Anästhesie durchschnittlich 30 Minuten anhielt; die geringste Dauer betrug 20 Minuten, die längste 38 Minuten. „Eine toxische Wirkung irgendwelcher Art konnte bei keinem der Fälle, weder kurz nach dem Gebrauch des Holocains, noch auch späterhin konstatiert werden. Das Holocain hat sich also nach den bisherigen Erfahrungen als ein Anästhetikum erwiesen, welches bei Einträuflungen ins Auge imstande ist, eine sofortige, tiefe und langdauernde Anästhesie der Kornea zu erzeugen, und welches auch in den für die Praxis nötigen Dosen keine wesentlichen Nebenwirkungen, weder lokaler noch allgemeiner Natur, hervorruft."

Dr. H. Knapp (Archives of Ophthalmologie, Mai 1899) *vergleicht* auf Grund seiner Erfahrungen *Holocain und Kokain* und spricht dem Holocain folgende Vorzüge zu

1. Es wirkt schneller.
2. Es beeinflußt die Blutzirkulation nicht.
3. Es trocknet die Kornea nicht aus.
4. Es ist antiseptisch und deswegen besonders geeignet für eitrige Geschwüre. Verfasser hat bei allen operativen Eingriffen, besonders an der Kornea, das Kokain vollständig durch das Holocain ersetzt.

Dr. de Lantsheere (Bulletin Médical de Bruxelles, Januar 1898) hat ebenfalls *Kokain und Holocain miteinander verglichen;* das Holocain hat nach ihm folgende Vorteile vor Kokain 1. Die Anästhesie tritt schneller ein. 2. Die Kornea bleibt durchsichtig, spiegelnd und feucht. 3. Die Akkomodation wird nicht beeinflußt, und die Pupillenweite ändert sich nicht. Verfasser hat das Holocain bei den verschiedensten *Operationen am Bulbus und an der Konjunktiva* benutzt und

urteilt, daß es verdiene einen festen Platz in der Therapie der Augenaffektionen einzunehmen.

Dr. J. Chevalier (Bulletin Général de Thérapeutique, 23. Oktober 1897, Ref.: Therapeutische Wochenschrift 1897, No. 46) hat das Holocain bei 42 Operationen verwendet. Es wurden 4—5 Tropfen der 2%igen Lösung in den Konjunktivalsack geträufelt und 1 Minute vor der Operation wiederum 3—4 Tropfen. Seine Ergebnisse mit dem Mittel zeigten, daß die anästhetische Wirkung schneller als bei Kokain eintritt, und daß durch bloße Einträufelung auch *tiefe Stellen* anästhesiert werden, z. B. *Iris und Muskeln*. Die Kornea wird nicht trüb, und es wirkt auch *bei entzündeten Augen*. — Verfasser hat das Holocain auch *subkutan* gegeben; bei *Operationen von Ektropien und Chalazzen* injizierte er 1 ccm der 1%igen Lösung.

Prof. Dr. A. P. Heineck (The Bacillus 1901, pag. 160) rühmt am Holocain folgende Vorzüge für die Augenpraxis:

1. Die Schnelligkeit der Wirkung, sowohl bei erkrankter als auch bei normaler Konjunktiva.
2. Es erweitert nicht die Pupille.
3. Es beeinflußt die Akkomodation nicht.
4. Es ändert den intraokularen Druck nicht, wirkt nicht kontrahierend auf die Blutgefäße der Konjunktiva, läßt die Tränensekretion ungeändert und trocknet das Kornealepithel nicht aus.
5. Es hat keine Nebenwirkungen. Das sich manchmal kurz nach der Einträufelung einstellende Brennen vergeht sehr schnell.
6. Besonders vorzuziehen ist Holocain bei Operationen an der *Kornea und bei Glaukom*.
7. Holocain wirkt antiseptisch.

Dr. Ellenbogen (Ref.: Revue Thérapeutique Médico-Chirurgicale, 1. Dezember 1900) hat die 1%ige Holocainlösung in den verschiedensten Fällen von Augenerkrankungen benutzt. Er findet, daß Holocain schneller Anästhesie erzeugt als Kokain, und keine Reizerscheinungen zeitigt. Intoxikationen traten selbst in den Fällen nicht auf, wo Kinder täglich mit Einträuflungen in den Bindehautsack behandelt wurden. Günstigen Einfluß hat das Holocain bei Patienten mit *Hypopyon* und ganz besonders *bei eitrigen Prozessen an der*

Hornhaut, bei denen es vermöge seiner bakteriziden Eigenschaften ganz vorzüglich wirkte.

Dr. A. Trousseau (La Presse Médicale 1898, No. 37) schreibt: „Holocain wirkt *bei entzündeten Augen* besser als Kokain, setzt den intraokularen Druck nicht herab und trocknet das Korneolepithel nicht aus."

Dr. Zirn (Centralblatt für Augenheilkunde, Mai 1901) verwendet ein Gemisch einer 1%igen Holocain- und einer 1%igen Kokainlösung *zu subkonjunktivalen Injektionen bei entzündeten und schmerzhaften Augen*. Auch zu subkutanen Injektionen verwendet er diese Mischung bei sämtlichen *Lidrandoperationen*. Er braucht nie mehr als 1 ccm zu injizieren und hat dabei niemals Intoxikationserscheinungen beobachtet.

Prof. Dr. Holger Mygind schreibt in seinem Lehrbuche: „Krankheiten der oberen Luftwege" (Berlin, Osc. Coblentz, 1901) folgendes über Holocain: „Dieses Mittel scheint in jeder Beziehung dem Eucain ähnlich zu sein und wird in Lösungen von derselben Stärke angewendet."

Dr. Coosemans (Revue hebdomadaire de Laryngologie 1897, No. 41. Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1898, pag. 91) gibt dem Holocain in der *Laryngologie* den Vorzug vor Kokain: Es ist bedeutend billiger, brennt nicht auf den Schleimhäuten, schmeckt kaum bitter, ruft keine Sensationen von seiten des Pharynx, Ösophagus und Magens hervor, verursacht keine zerebralen Exzitationen, keine Gefäßverengerung, sondern eben nur die gewünschte vorübergehende Lähmung der sensiblen Nervenendigungen. Intoxikationserscheinungen sind nicht beobachtet worden. Die 1%ige Lösung ist antiseptisch und zersetzt sich nicht.

Dr. med. L. Brandt (Zahnärztliche Rundschau 1901, No. 468 und 469) berichtet über die Anwendung des Holocains in der *Zahnheilkunde*. Er hat die 1%ige Lösung in einigen hundert Fällen von *Zahnextraktionen* angewendet, indem er ½ bis 1 Spritze in die Gingiva des erkrankten Zahnes injizierte. „Die von uns mit der Injektion erzielten Wirkungen können als sehr gute bezeichnet werden. Bis auf einen Patienten, der seit 10 Jahren Morphinist war, haben wir niemals Nebenwirkungen zu beobachten Gelegenheit gehabt, wenn wir nicht

gerade das bisweilen auftretende, geringfügige Brennen an der Injektionsstelle als solche annehmen wollen. Puls und Atmung zeigten niemals eine Beschleunigung, das Sensorium blieb stets ungetrübt; Übelbefinden oder Erbrechen trat niemals auf, ebensowenig wie irgendeine Erscheinung, welche den Verdacht einer Intoxikation erregen konnte. Wir haben keine einzige Kontraindikation gegen die Anwendung des Holocains feststellen können und unbedenklich haben wir die Injektion bei Schwangeren, Herzkranken und hochgradig Nervösen vornehmen können. Auch bei Kindern, welche verständig genug waren, unseren Erklärungen vor Ausführung der Injektion folgen zu können, haben wir diese lokale Anästhesie mit bestem Erfolge angewendet. Um kurz zu resümieren, stellt das salzsaure Holocain in der von uns angewandten Dosierung und unter den von uns beobachteten Kautelen zweifellos ein für die lokale Anästhesie unbedenkliches und gefahrloses Mittel dar."

Dr. B. F. Church (The Journal of the American Medical Association 1906, No. 8) stellt das Holocain an die Seite des Kokains, dem es in mancher Beziehung sogar überlegen ist. Es bedingt keine Pupillenerweiterung und läßt die Tension des Augapfels unbeeinflußt; ohne das Epithel der Kornea anzugreifen, äußert es neben der anästhesierenden noch wertvolle, antiseptische Eigenschaften. Von besonderem Wert ist die 1—2%ige Holocainlösung bei *Kataraktoperationen, Glaukom und Iridektomien*, da hiermit eine größere Tiefenwirkung als bei Kokain erzielt wird.

Dr. Emil Bock (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1908, No. 36) zieht Holocain in 1—2%igen wässerigen Lösungen den anderen Lokalanästhetizis vor, weil es alle Eigenschaften besitzt, die man von einem solchen Mittel fordern kann. Holocain bewirkt weder eine Schädigung der Deckzellen der Hornhaut, d. h. keine Vertrocknung derselben, noch eine Beeinflussung der Gefäße, der Regenbogenhaut, oder der Spannung des Augapfels. Die Unempfindlichkeit tritt nach 3 bis 4maliger Einträuflung von 2—3 Tropfen längstens in 6—8 Minuten ein und hält lange genug an, um *Operationen am Augapfel* schmerzlos zu gestalten. Die ersten Holocaintropfen verursachen ein leichtes Brennen, das aber sogleich nachläßt.

Literaturauszug über Holocain.

Hirschberg, Über die Anwendung von salzsaurem p-Diäthoxyäthenyldiphenylamidin als Ersatz für Kokain. Centralblatt für praktische Augenheilkunde, Januar 1897, pag. 30.

Täuber, Über p-Diäthoxyäthenyldiphenylamidin, ein neues lokales Anästhetikum. Centralblatt für praktische Augenheilkunde, Februar 1897.

Kuthe, Versuche mit dem örtlichen Betäubungsmittel Holocain. Centralblatt für praktische Augenheilkunde, Februar 1897.

Gutmann, Über Holocain, ein neues Anästhetikum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 11.

Heinz, Zur Wirkung des Holocains. Centralblatt für praktische Augenheilkunde, März 1897.

Heinz und Schlößer, Holocain, ein neues Anästhetikum. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, April 1897.

Winselmann, Über Holocain. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Mai 1897, pag. 150.

Hirschfeld, Holocain, ein neues Anästhetikum. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde, Mai 1897, pag. 154.

Löwenstamm, Über weitere Versuche mit dem Holocainum muriaticum. Therapeutische Monatshefte, Mai 1897.

Vossius, Über Holocain. Vortrag in der medizinischen Gesellschaft Gießen, 29. Juni 1897. Vereinsbeilage der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1897, No. 25.

Täuber, Über Holocain, ein neues lokales Anästhetikum. Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1897, Heft 7.

Cossemans, Holocain in der Oto-Laryngologie. Revue hebdomadaire de laryngologie 1897, No. 41 (Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 3).

Natanson, Über die Wirkung und Anwendung eines neuen lokalen Anästhetikums — des Holocains. St. Petersburger medizinische Wochenschrift 1897, No. 32.

Bock, Ein Fall von schädlicher Wirkung des Holocains. Centralblatt für praktische Augenheilkunde, September 1897.

Chevallier, L'Holocaine en ophthalmologie. Bulletin Général de Thérapeutique, 23 octobre 1897.

Masselon, De l'Holocaine en ophthalmologie. Archives d'Ophthalmologie, octobre 1897.

Lagrange et Cosse, Valeur comparative de l'Holocaine et de la Cocaine en ophthalmologie. Monographie, Tours 1897.

Lantsheere, De l'Holocaine comme anesthésique dans l'oculistique. Bulletin Médical de Bruxelles, janvier 1898.

Würdemann and Black, A further report on Holocain as a local anesthetic in ophthalmic work. The Ophthalmic Record, Chicago, January 1898.

Sneguirew, Über den Einfluß des Holocains auf die Diffusion von Flüssigkeiten vom Bindehautsack nach der vorderen Kammer. Vortrag in der Moskauer Ophthalmologischen Gesellschaft, 24. März 1898 (Ref. Die Ophthalmologische Klinik, Mai 1898, No. 8 u. 9).

HOLOCAINUM HYDROCHLORICUM

(Literaturangabe)

Trousseau, Anesthésie. La Presse Médicale, avril 1898, No. 37.

Hinshelwood, Über die Anwendung des Holocains in der ophthalmologischen Praxis. Klinisch-therapeutische Wochenschrift, September 1898, No. 39.

Serini, Recherches sur les collyres huileux. Archives d'Ophthalmologie, janvier 1899.

Knapp, Note on the use of Holocain. Archives of Ophthalmologie, May 1899.

Ellenbogen, Revue Thérapeutique Médico-Chirurgicale, 1 décembre 1900.

Holger Mygind, Krankheiten der oberen Luftwege. Lehrbuch, 1901. (Verlag Oscar Coblentz, Berlin.)

Brandt, Über Holocain als lokales Anästhetikum in der Zahnheilkunde. Zahnärztliche Rundschau 1901, No. 468 u. 469.

Heineck, Newer local anesthetics: Holocain, Nirvanin, Orthoform. The Bacillus, January 1901.

Zirn, Zentralblatt für praktische Augenheilkunde, Mai 1901.

Bock, Das erste Jahrzehnt der Abteilung für Augenkranke in Laibach. Wien 1902.

Wainwright, Holocain hydrochlorid. The American Therapist 1904, No. 1.

Church, Local Anesthetics and Analgesics in ophthalmic practice. Ophthalmology, July, 1905.

Bock, Über neuere Augenheilmittel. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1906, No. 36.

Homorenonum hydrochloricum

(Homorenonchlorhydrat)

(Salzsaures Äthylaminoazetobrenzkatechin).

$(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CO \cdot CH_2 \cdot NH(C_2H_5), HCl$

Homorenon ist eines jener suprareninartigen Ketone, zu denen Stolz bei seinen Arbeiten über die Suprareninsynthese gelangte. Während das in der gleichen Reihe dargestellte Aminoketon und das Methylaminoketon ohne jede Bedeutung blieben, stand das Äthylaminoketon oder Homorenon im Vordergrunde des Interesses, bis jene Synthese vollständig durchgeführt, und damit auch dieses Keton hinsichtlich seiner Wirkung von dem synthetischen Suprarenin übertroffen worden war.

Darstellung. Durch Umsetzung von Chlorazetobrenzkatechin mit Äthylamin entsteht Homorenon.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Gutausgebildete, farblose, zarte Kristallnadeln oder weißes, lockeres, geruchloses Kristallmehl vom Schmelzpunkt 260°.

Homorenonchlorhydrat ist leicht löslich in Wasser, etwas schwerer in Weingeist. Die bitter schmeckenden Lösungen rufen auf der Zunge eine vorübergehende Unempfindlichkeit hervor.

Identitätsreaktionen. 0,05 g Homorenonchlorhydrat in 2 ccm Wasser gelöst, geben auf Zusatz von Eisenchloridlösung eine schön smaragdgrüne Färbung. Auf Zusatz von etwas Ammoniakflüssigkeit schlägt die Farbe in karminrot um.

1 Teil Homorenonchlorhydrat in 20 Teilen Wasser gelöst, gibt mit Ätzalkalien oder Natriumazetatlösung einen weißen, in überschüssiger Natronlauge löslichen Niederschlag. Die abgeschiedene freie Base wird auf dem Filter gut gewaschen und zeigt nach dem Trocknen im Exsikkator den Schmelzpunkt 185°. Bringt man die Base mit etwas Wasser in ein Probierrohr und neutralisiert mit verdünnter Schwefelsäure, so entsteht vorübergehend eine klare Lösung, aus der sich schnell das in kaltem Wasser schwer lösliche kristallinische Sulfat abscheidet.

Silbernitrat ruft in der wässerigen, mit Salpetersäure stark angesäuerten, Homorenonchlorhydratlösung einen weißen, käsigen, in Ammoniakflüssigkeit löslichen Niederschlag hervor.

Prüfung. 1 Teil Homorenonchlorhydrat, in 20 Teilen Wasser gelöst, soll klar und farblos sein und nur schwach sauer reagieren. In der Lösung darf weder durch Baryumnitrat ein Niederschlag, noch durch Schwefelwasserstoffwasser, in saurer, wie in schwach alkalischer Lösung, eine Veränderung hervorgerufen werden. Eine Lösung von 0,1 g Homorenonchlorhydrat in 1 ccm 7%iger Salzsäure und 5 ccm Wasser nach Gutzeit auf Arsen geprüft, darf innerhalb zwei Stunden keine Arsenreaktion geben.

0,1 g Homorenonchlorhydrat muß sich auf dem Platinblech ohne jeden Rückstand verbrennen lassen.

Pharmakologisches. Homorenon zeigt in bezug auf Blutdrucksteigerung und Wirkung auf die Atmung, auf die Pupille, die Erzeugung von Diabetes und Aortenveränderung, qualitativ das gleiche Verhalten wie Suprarenin, bleibt aber quantitativ weit hinter diesem zurück, da es nur 1/50 tel seiner Wirksamkeit besitzt. Eine 5%ige Homorenonlösung vermag eine 1‰ige Suprareninlösung zu ersetzen. Schädliche Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden.

Indikationen. Die Prüfung des Homorenons hat ergeben, daß eine 5%ige Homorenonlösung einer 1‰igen Suprareninlösung gleichkommt. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß Homorenon eine 50mal geringere Giftigkeit besitzt, als die wirksame Substanz der Nebennieren und daß es ohne schädlichen Einfluß auf das Herz ist; selbst diejenigen Personen, die gegen Nebennierenpräparate sonst äußerst empfindlich waren, vertrugen das Homorenon ausgezeichnet.

Homorenon hat dem Suprarenin gegenüber den Vorteil der leichteren Dosierbarkeit, da es nur bei peinlichster Sorgfalt gelingt, kleine Mengen einer Lösung von 1‰ (Suprarenin) herzustellen, während die Bereitung einer 5%igen Lösung (Homorenon) ungleich einfacher ist.

Dosierung. Dieselbe erhellt aus dem Vorhergesagten und dem bei Suprarenin Angegebenen, so daß vom Homorenonchlorhydrat eine 5%ige Lösung an Stelle der 1‰igen Lösungen der Nebennierenpräparate zu verordnen ist.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Homorenon. hydrochl. . . . . 0.25 Aqu. dest. ad. . . . . 5.0 MDS. 5%ige Homorenonlösung.	Die physiologische Wirkung des Homorenons ist analog der des Suprarenins, doch ist sie quantitativ eine 50mal schwächere, so daß eine 5%ige Homorenonlösung einer 1‰igen Suprareninlösung entspricht. (Vergl. Suprarenin-Rezepte.)
Rp. (2) Tabl. Novocain. Homorenon. A Nr. X. (Originalpackung). cont.: Novocain . . . . . 0.125 Homorenon. hydrochl. . . . . [illegible] S. Eine Tablette nach Bedarf in 25 resp. 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen.	Infiltrations-Anästhesie.
Rp. (3) Tabl. Novocain. Homorenon. B. Nr. X. (Originalpackung). cont.: Novocain . . . . . 0.1 Homorenon. hydrochl. . . . . 0.0025 S. Eine Tablette nach Bedarf in 5 resp. 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen.	Zentrale Leitungsanästhesie.

Klinisches.

Prof. Dr. Otto Loewi und Geheimrat Prof. Dr. Hans Meyer (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, 53. Bd.) stellten am pharmakologischen Institut zu Wien *Versuche* mit Suprarenin und chemisch verwandten synthetischen Stoffen *bei Tieren* an. Sie fanden, daß Äthylaminoazetobrenzkatechin = Homorenon ausgesprochen suprareninartige Wirkung besitzt, die sich in einer Beeinflussung des Blutdruckes zeigt. Derselbe steigt nach Injektion von 1 mg Homorenon in die *Jugularvene des Kaninchens* rapide um mehr als die Hälfte seiner bisherigen Höhe an und sinkt dann nach 50 bis 60 Sekunden wieder zur Norm herab.

Dr. M. Laub (Wiener medizinische Wochenschrift 1906, No. 19) studierte die Wirkung einiger suprareninartiger Körper an einem großen Material der 1. laryngo-rhinologischen Abteilung des Kaiser Franz Joseph-Ambulatoriums zu Wien (Vorstand Dr. M. Weil). Auf Grund einer Prüfung bei mehr als 3000 Fällen gibt Autor sein Urteil dahin ab, daß die Äthylverbindung des Aminoazetobrenzkatechins = Homorenon, als das wirksamste Präparat der Ketonreihe anzusprechen ist. Homorenon, mit einem Wattepinsel auf die

Schleimhaut der Muschel verrieben, wirkt gefäßverengend. Die Schleimhaut wird nach einer halben bis höchstens einer Minute blaß, vollkommen blutleer, von grau-weißer Farbe, die *hochgradig geschwellte Muschel verkleinert sich sehr stark,* wie wir dies bei Adrenalineinwirkung zu sehen gewohnt sind. In den Fällen, in denen das Naseninnere, durch starke Schwellung der unteren Muscheln der Besichtigung verborgen blieb, konnte es nach Bepinselung der Muscheln in längstens einer Minute in allen Seitenbuchten und Winkeln zur Ansicht gebracht werden. Aber nicht nur *als diagnostisches Hilfsmittel* sondern auch als *Palliativum* bewährte sich Homorenon in einigen Fällen von *Reflexneurosen,* bedingt durch *Hyperämie der Nasenschleimhaut, bei Kopfschmerzen und akutem Stirnhöhlenkatarrh,* die durch Sekretstauung bedingt waren.

In der Chirurgie fand die gefäßverengende Eigenschaft des Homorenons bei *Operationen am Septum, bei Blutungen nach Abschnürung der hinteren Enden der Muscheln* usw. Anwendung, nach der eine zweite Tamponade dann nicht mehr notwendig war.

Ebenso wurde hiermit auf der *Mucosa von Pharynx* und *Larynx* ein promptes Abblassen erzielt, und speziell hier bietet das Homorenon einen vollwertigen Ersatz der Nebennierenpräparate.

Eine 5%ige Homorenonlösung ist gleich wirksam mit einer 1‰igen Lösung des Suprarenins; Homorenon wirkt also quantitativ 50mal schwächer als dieses. „In keinem Falle wurde irgendeine schädigende Allgemeinwirkung oder schädigende Lokalwirkung beobachtet." Oberflächliche Nekrose der Schleimhaut trat bei 3 chlorotisch-anämischen Individuen ein, sie kam nach 8—10 Tagen zur Heilung und war auf zu starke Kontraktion zurückzuführen.

Dr. Kahler (Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 31) berichtet über seine Versuche mit Homorenon, das er bei zahlreichen *Konchotomien, Polypen, Spinen, Kristen, Deviationen* in der Klinik von Professor Chiari, Wien verwendete. Nach Bepinselung der Nasenschleimhaut zeigte sich ein sofortiges Abschwellen und Blaßwerden, die Operationen ließen sich fast blutleer gestalten. Bei Deviationen wurden der Schleichschen Lösung einige Tropfen Homorenonlösung zugesetzt; irgendwelche unangenehme Nebenwirkungen wurden niemals beobachtet, auch keine Schleimhautnekrosen.

Dr. Herm. Euler (Habilitationsschrift, Heidelberg 1907) gibt eine Übersicht über Nebennierenpräparate. Die Versuche über ungefähre Giftigkeit wurden an Mäusen angestellt, diejenigen über örtliche Wirkung durch Quaddelversuche an der Haut des eigenen Vorderarmes. Die Frage einer eventuellen Pulpa- oder Gewebsschädigung wurde experimentell am Hundekiefer geprüft. Um festzustellen, wie weit und auf wie lange sich die Wirkung der Injektion auf die Nachbarzähne bemerkbar macht, ließ Autor an sich selbst Injektionen vornehmen und kontrollierte hierauf mittels Induktionsstromes das Verhältnis zwischen den jetzt aufgefundenen und den vorherigen, normalen Reaktionsziffern.

In der klinischen Praxis kam eine 5%ige Homorenonlösung bei ca. 100 Patienten zur Anwendung, indem 1 bis 2 Tropfen derselben auf 1 ccm der 2%igen Novocainlösung zugesetzt wurden. Diese Mischung hat sich als eine relativ harmlose erwiesen, die aber nicht ganz ausreicht, um länger dauernde chirurgische Eingriffe vorzunehmen, die sich aber beim *Exkavieren von sensiblem Dentin* sehr gut bewährt hat. Durch das schnelle Abklingen der Homorenon-Anämie dürfte jede Gefahr für die Pulpa ausgeschlossen sein, weshalb eine Untersuchung, ob nicht eine mäßige Steigerung des Homorenonzusatzes die Anästhesie noch weiter zu unterstützen vermag, recht wünschenswert scheint. Die von Laub beobachtete oberflächliche Schleimhautnekrose führt Autor darauf zurück, daß Laub der fertigen Lösung überflüssigerweise noch Salzsäure zugesetzt hatte. Der gleichen Ansicht ist auch Biberfeld.

Literaturauszug über Homorenon.

Loewi und Meyer, Über die Wirkung synthetischer, dem Adrenalin verwandter Stoffe. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, 53. Bd.

Laub, Über die Wirkung einiger dem Adrenalin verwandter Ketonbasen in der rhinologischen Praxis. Wiener medizinische Wochenschrift 1906, No. 19.

Kahler, Bericht über Versuche mit synthetischen, dem Adrenalin verwandten Stoffen. Vortrag in der Wiener laryngologischen Gesellschaft. Ref.: Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 31.

Euler, Pulpentod, natürliche und synthetische Nebennierenpräparate. Österreichische Zeitschrift für Stomatologie 1907, Heft 8—11.

Linke, Synthetische Nebennierenpräparate. Therapeutische Neuheiten 1908.

Hypnalum „Hoechst“

(Hypnal)

(Chloralhydrat-Antipyrin).

$CCl_3\ CH\ (OH)_2 \cdot C_{11}H_{12}N_2O$

Die Verbindung von Chloralhydrat und Antipyrin wurde zuerst von Bardet 1890 dargestellt und in die Therapie unter dem Namen Hypnal als Schlafmittel eingeführt. Die Untersuchungen, welche Filehne und Herz mit diesem neuen Mittel anstellten, ergaben die Tatsache, daß bei der Einwirkung von Chloralhydrat auf Antipyrin verschiedene teils wirksame, teils unwirksame Verbindungen entstehen, welche sich auch in ihrer chemischen Konstitution voneinander unterscheiden. Das Hypnal des Handels, dessen sich Filehne und Herz bei ihren Untersuchungen zuerst bedienten, schmolz bei 194° C., gab keine Antipyrinreaktion mehr und erwies sich physiologisch als durchaus unwirksam.

Das Hypnal „Hoechst“ dagegen, welches im Gegensatz zu dem erwähnten unwirksamen Präparat um 2 Wasserstoffatome und 1 Sauerstoffatom reicher ist, zeigte sich physiologisch prompt wirksam und rechtfertigte den Namen „Hypnal“.

Darstellung. Hypnal wird dargestellt, indem man Chloralhydrat auf Antipyrin einwirken läßt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes kristallinisches Pulver, das sich in 10—11 Teilen Wasser und in 3,5 Teilen Weingeist zu einer farblosen, neutral reagierenden Flüssigkeit löst und bei 67° schmilzt.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Hypnallösung wird durch Eisenchloridlösung blutrot gefärbt; mit Natronlauge erwärmt, trübt sie sich unter Abscheidung von Chloroformtröpfchen; ammoniakalische Silbernitratlösung wird durch sie reduziert unter Bildung eines Silberspiegels.

Eine Spur Hypnal in Wasser gelöst gibt auf Zusatz von 1 Tropfen rauchender Salpetersäure eine Grünfärbung.

Prüfung. Die Lösungen in Wasser und Weingeist sollen farblos und klar sein; die alkoholische Lösung soll blaues Lackmuspapier nicht verändern.

Die wässerige Lösung (1 : 10), mit etwas Salpetersäure angesäuert, soll weder durch Silbernitratlösung noch durch Schwefelwasserstoffwasser verändert werden.

0,5 g Hypnal sollen sich in 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure ohne Färbung lösen.

Auf Platinblech verbrannt darf 0,1 g Hypnal keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Bestimmung des Chloralhydrats. 2 g Hypnal (genau gewogen) werden in einer Glasstöpselflasche mit 50 ccm Wasser und 7 ccm Normal-Natronlauge solange geschüttelt, bis vollständige Zersetzung eingetreten ist. Hierauf wird unter Anwendung von Phenolphtalein als Indikator der Überschuß an Normal-Lauge mit $^1/_{10}$ Normal-Salzsäure zurücktitriert. Es sollen hierzu 13,0—13,5 ccm $^1/_{10}$ Normalsäure verbraucht werden = 0,945—0,936 g Chloralhydrat.

Pharmakologisches. Die schlafmachende, beruhigende, resp. im Tierversuche die betäubende Wirkung des Hypnals hängt nicht bloß von seinem relativen Gehalte an Chloralhydrat ab (45% neben 55% Antipyrin), denn die am Tiere gerade noch wirksamen Dosen des Hypnal „Hoechst" sind nicht wesentlich höher als die des Chlorals, während sie mehr als doppelt so groß sein würden, wenn nur der Chloralhydratfaktor entscheidend wäre. Ferner ist z. B. beim Kaninchen die eben noch deutlich wirksame Gabe von Chloralhydrat 0,75 g, während 1,65 g Hypnal „Hoechst" (mit einem Gehalte von ebenfalls 0,75 g Chloralhydrat) ein ganz anderes Bild produziert; die Prostration ist geringfügiger usw. Bei größeren Dosen beider Stoffe, z. B. 1,0 g Chloralhydrat und 2,2 g Hypnal „Hoechst" (welches ebenfalls 1,0 g Chloralhydrat enthält) ist das chloralisierte Tier schwer betäubt, das hypnalisierte kann durch sensible Reize erweckt werden usw.

Die im Tierversuche, zumal bei Kaninchen, schon bei kleineren Gaben Chloralhydrats sich zeigende Schädigung der Vasomotion und des Herzschlages fehlt beim Hypnal „Hoechst" in mittelgroßen Dosen. Sie entwickelt sich erst bei größeren Gaben und zwar nur entsprechend ihrem Gehalte an Chloralhydrat — also (nach dem eben Ausgeführten) nicht proportional ihrer physiologischen Wirksamkeit, sondern in wesentlich geringerem Maße.

Indikationen. Hypnal „Hoechst" ist ein mildes, in den meisten Fällen sicher wirkendes Schlafmittel, indiziert bei leichteren Aufregungszuständen der Geisteskranken, beginnendem Delirium tremens, Chorea minor, essentieller Schlaflosigkeit und solcher, die durch Schmerzen veranlaßt ist.

Dosierung. Das Hypnal „Hoechst" besitzt so wenig Geschmack, daß man es in einfacher wässeriger Lösung 1:10 geben kann; nötigenfalls kann man Sirupus corticis Aurantii oder eine aromatische Tinktur zusetzen. Die für einen Erwachsenen nötige Gabe beträgt 1,0–1,5–2,0 g (eventuell bis 3,0 g); die schlafmachende Wirkung tritt nach etwa 10 bis 20 Minuten ein.

Rezepte.

Verordnung	Indicationen
Rp. (1) Hypnal. „Hoechst" . . 10,0 Aqu. dest. ad . . . 200,0 DS. Abends 1 Eßlöffel voll zu nehmen, event. nach einer halben Stunde noch ½ Eßlöffel	Essentielle Schlaflosigkeit und solche, die durch Schmerzen veranlaßt ist, leichte Aufregungszustände der Geisteskranken, beginnendes Delirium tremens, Chorea minor, Husten bei Bronchitis
Rp. (2) Hypnal. „Hoechst" . . 10,0 Sir. Aurant. cort. . . 20,0 Aqu. dest. . . . 70,0 DS. wie oben.	
Rp. (3) Hypnal. „Hoechst" . . . . 1,0 D. tal. dos. Nr. X. ad chart. cerat. S. Nach Vorschrift abends 1–2 Pulver zu nehmen.	

Klinisches.

Dr. Hans Herz (Inaugural-Dissertation, Breslau 1892) hat das Hypnal „Hoechst" 124mal gegeben; davon nur 27mal ohne Wirkung. Seine Fälle betrafen *verschiedene Formen von Geisteskrankheiten*, z. T. mit *Aufregungszuständen*, *Delirium tremens*, *akute Infektionskrankheiten*, *z. B. Pneumonie*. – Besonders beachtenswert ist, daß die Spannung und Regelmäßigkeit des Pulses sich in keiner Weise veränderte. „Hervorheben möchte ich noch, daß selbst mehrere Kranke mit schweren Leiden des Zirkulationsapparates das Hypnal „Hoechst" gut vertrugen. So konnte ich einen Fall von schwerer *Arteriosklerose* beobachten, der zugleich eines Aneurysmas verdächtig war und starke Atemnot, stenokardische Anfälle und psychische Verwirrtheit zeigte; der Patient empfand auf 0,1 g Opium purum

keine Beruhigung. Hypnal „Hoechst" dagegen konnte in Dosen von 1—2g meist Besserung der subjektiven Symptome und psychische Beruhigung erzeugen; zuweilen hörte die psychische Verwirrtheit nach Hypnal „Hoechst" sofort auf, ja die sonst regelmäßigen stenokardischen Anfälle wurden mehrere Nächte von Hypnal „Hoechst" unterdrückt. Nur in den schwersten Zeiten, wo auch 2g Sulfonal vollständig versagten, mußte zum Morphium gegriffen werden. Dabei war die Spannung des Pulses während des Hypnalgebrauches in keiner Weise verändert. Ich habe den Fall von Arteriosklerose etwas ausführlicher beschrieben, weil es der einzige ist, wo ich Hypnal „Hoechst" im Laufe eines Monats 15mal anwenden konnte. Es zeigte sich dabei weder ein Zeichen von Gewöhnung noch von Intoxikation."

Prof. Dr. Filehne (Berliner klinische Wochenschrift 1893, No. 5) berichtet über die experimentell mit Hypnal „Hoechst" gewonnenen Ergebnisse. Sie lauten dahin, daß die eben wirksamen *Dosen von Hypnal „Hoechst" nicht wesentlich höher* zu sein brauchen *als die von Chloralhydrat*, von dem das Hypnal „Hoechst" doch nur 45% enthält. „Die Anwendung am Menschen lehrte folgendes. Man kann Hypnal „Hoechst" einfach in Wasser 1:10 gelöst geben; es hat so wenig Geschmack, daß es eines Geschmackskorrigens kaum bedarf. Die nötige Dosis für Erwachsene ist 1,0—1,5—2,0 g (bis 3,0 g). Die schlafmachende Wirkung tritt etwa nach 10—30 Minuten ein. Es scheint ein empfehlenswertes, mildes, in vielen Fällen prompt wirkendes Schlafmittel zu sein, das aber — wie viele andere Schlafmittel — auch oft im Stiche läßt. Alles in allem darf erwartet werden, daß das Hypnal „Hoechst" sich als ein nützlicher Zuwachs des Arzneivorrates bewähren wird."

Prof. Dr. Bardet (Mitteilung an die Société Thérapeutique, Paris, März 1890) hat 22 Fälle mit Hypnal behandelt. Er gibt an, daß 1 g fast immer genügt, um *Schlaf* zu erzielen. Außerdem hat nach ihm das Hypnal einen günstigen Einfluß auf den *Husten* vieler Patienten ausgeübt.

Dr. Dujardin-Beaumetz (Les Nouveaux Remèdes, 8. März 1891) schreibt, daß das Hypnal besser wirkte als das Chloralhydrat.

Dr. Fränkel (Inaugural-Dissertation, Paris 1890) hat in 33 Fällen Hypnal mit gutem Erfolge angewendet. Unter diesen waren mehrere Patienten, bei denen die *Schlaflosigkeit* durch starken Husten *infolge von Bronchitis, z. T. sogar tuberkulöser Bronchitis,* verursacht war. In allen diesen Fällen wurden die Schmerzen und die Schlaflosigkeit unterdrückt oder wesentlich gebessert.

Literaturauszug über Hypnal „Hoechst".

Bardet, Communication à la Société Thérapeutique, Paris, mars 1890.

Fränkel, Inaugural-Dissertation, Paris 1890.

Dujardin-Beaumetz, Les Nouveaux Remèdes, 8 mars 1891.

Herz, Die Wirkungen des Monochloralantipyrins (Hypnal-Hoechst) verglichen mit denen des Chloralhydrats und Antipyrins. Inaugural-Dissertation, Breslau 1892.

Filehne, Über das Hypnal-Hoechst. Berliner klinische Wochenschrift 1893, No. 5.

Fischer, Über neuere Schlafmittel. Gyógyászat 1903, No. 37.

Ehrcke, Versuche mit neuen Schlafmitteln. Psychiatrisch-neurologische Wochenschrift 1906, No. 8.

Lactopheninum „Hoechst“

(Lactophenin)

(p.-Lactylphenetidin).

$$C_6H_4 < \begin{matrix} NH \cdot CO \cdot CH(OH) \cdot CH_3 \\ OC_2H_5 \end{matrix}$$

Wenn auch die Pyrazolonderivate, Antipyrin und noch mehr Pyramidon, ihrer weit geringeren Giftigkeit wegen den Abkömmlingen des Anilins, Azetanilid usw., vorzuziehen sind, da sie alle mehr oder weniger ausgesprochene Blutgiftwirkung haben, so gibt es doch Fälle, in denen es für den Arzt von Vorteil ist, noch ein anderes, gut wirkendes Mittel zur Verfügung zu haben. So ist es häufig bei länger dauernden Neuralgien erwünscht, mit dem Medikament zu wechseln. Oder es kommt dem Arzt darauf an, neben der antipyretischen Wirkung durch das Mittel auch einen starken hypnotischen Effekt zu erzielen. Ferner gibt es, wenn auch selten, Patienten, die ohne erkennbare Ursache sich gegen Antipyrin oder Pyramidon refraktär verhalten. Hier ist dann am besten das Lactophenin „Hoechst“ am Platze, ein Mittel, das sich vom Phenazetin dadurch unterscheidet, daß in ihm an Stelle des Radikals der Essigsäure das der Milchsäure getreten ist. (Siehe auch das Vorwort zu Antipyrin.)

Darstellung. Das Lactophenin wird dargestellt, indem man auf p.-Phenetidin Milchsäure einwirken läßt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, farb- und geruchlose, schwach bitter schmeckende Kristalle, welche in 330 Teilen kaltem, in 55 Teilen siedendem Wasser und in 8,5 Teilen Weingeist löslich sind. Die Lösungen reagieren neutral. Schmelzpunkt 117—118°.

Identitätsreaktionen. Kocht man 0,1 g Lactophenin mit 1—2 ccm konzentrierter Salzsäure eine Minute lang, verdünnt mit 10 ccm Wasser, filtriert und setzt zu dem erkalteten Filtrat 3 Tropfen Chromsäurelösung (3 : 100), so wird die Lösung allmählich rubinrot gefärbt.

Nach dem Verseifen mit konzentrierter Salzsäure gibt Lactophenin mit Phenol und Chlorkalklösung die Indophenolreaktion.

Erwärmt man 0,2 g Lactophenin mit 2 ccm verdünnter Schwefelsäure und fügt etwas Kaliumpermanganat hinzu, so tritt der Geruch nach Azetaldehyd auf.

Prüfung. Die Lösung des Lactophenins in Weingeist soll klar, farblos und neutral sein.

0,2 g Lactophenin sollen, auf Platinblech verbrannt, keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Das Lactophenin ist zuerst von Schmiedeberg (Straßburg) untersucht worden. Er fand, daß Lactophenin prompt antipyretisch wirkt. Auch erzeugte es bei den Versuchstieren eine Art Hypnose, ähnlich der Urethannarkose, welche die Tiere gegen schmerzhafte Eingriffe erheblich weniger empfindlich machte. Zirkulation und Atmung wurden nicht beeinflußt. Auf Grund dieser Versuche konnte man erwarten, daß Lactophenin ein gutes Antipyretikum und Antineuralgikum sein würde. Die klinischen Erfahrungen haben diese Erwartung bestätigt.

Indikationen. Als Antipyretikum hat sich Lactophenin vor allem beim Typhus abdominalis bewährt; hier erweist sich die starke sedative Wirkung des Mittels als besonders nützlich; ferner ist es mit Erfolg bei Pneumonie, Erysipel, Diphtherie, Skarlatina und auch bei fieberhafter Phthise mit Erfolg verwendet worden. Sehr gut beeinflußt es den akuten Gelenkrheumatismus. Die analgetische Wirkung des Lactophenins ist erprobt bei allen Arten von Neuralgien, Interkostal- und Lumbalneuralgie, Ischias usw. Auch die Schmerzen bei chronischem Gelenkrheumatismus werden durch Lactophenin gelindert, ebenso die lanzinierenden Schmerzen der Tabiker.

Dosierung. Am besten wird das Lactophenin als Pulver verordnet, in Dosen von 0,5–0,75–1,0 g.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. ① Lactophenin „Hoechst" 0,5 D. tal. dos. Nr. X S. 3mal tägl. 1 Pulver in Oblate mit heißem Tee zu nehmen (für Erwachsene).	Fieber u. Schluckschmerzen bei Angina simplex, Fieber bei allen akut. Infektionskrankheiten, besonders bei Influenza, Typhus abdominalis, Neuralgie.	Rp. ③ Lactophenin „Hoechst" 0,15 Sacch. alb. 0,2 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. S. 3stündl. 1 Pulver zu nehmen (für Kinder von 5–12 Jahren).	Fieber u. Schluckschmerzen bei Angina simplex, Fieber bei allen akut. Infektionskrankheiten, besonders bei Influenza, Typhus abdominalis, Neuralgie.
Rp. ② Lactophenin „Hoechst" 0,75 D. tal. dos. Nr. X. S. 3mal tägl. 1 Pulver in Oblate mit Lindenblütentee od. heißer Zitronenlimonade zu nehmen (für Erwachsene).		Rp. ④ Lactophenin „Hoechst" 0,1 Sacch. alb. 0,3 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. S. 3stündl. 1 Pulver zu nehmen (für Kinder von 2–5 Jahren).	

Klinisches.

Prof. Dr. v. Jaksch (Zentralblatt für innere Medizin 1894, No. 11) hat 18 Fälle von *Typhus abdominalis* mit Lactophenin (0,5—1,0 pro dosi bis zu 6 g pro die) behandelt und schreibt über seine Erfolge: „Der Verlauf war ein überraschend günstiger. Unter diesen Fällen befanden sich solche mit tagelang andauernden Temperaturen über 40° C., großer Benommenheit des Sensoriums und hochgradiger Prostration der Kräfte, welche Symptome jedweder anderen Behandlungsweise trotzten, ferner Fälle mit schweren Erscheinungen von seiten der Nieren, weiter solche mit schweren *hypostatischen Pneumonien.* Irgendwelche, schädliche Nebenwirkungen habe ich bis jetzt von diesem Mittel nicht gesehen. Ich betone dabei, daß das Lactophenin außer in den 18 Fällen von *Typhus* noch bei 33 der verschiedensten Krankheitsfälle wie *Polyarthritis, Influenza, Skarlatina, Sepsis usw.* verabreicht wurde. Auch da blieb in weit über tausend Einzelbeobachtungen jede schädliche oder für den Kranken unangenehme Nebenwirkung aus. — Die günstigen Wirkungen, welche das Lactophenin immer entfaltet, äußern sich nach Dosen von 0,5—1,0 g in einer prompten Temperaturerniedrigung. Das Lactophenin zeichnete sich dadurch aus, daß die danach eintretenden Temperaturerniedrigungen bei entsprechender Dosierung allmählich eintraten und stundenlang anhielten, daß weiter auch der dann erfolgende Temperaturanstieg nicht mit Schüttelfrost einherging, auch dann nicht — bemerkenswerterweise — wenn Abstieg und Anstieg rasch erfolgten." Der Hauptvorzug des Lactophenins ist aber nach v. Jaksch der folgende: „Das Lactophenin wirkt ungemein beruhigend auf die Typhuskranken. Die Delirien schwinden, das Sensorium wird frei, und die Kranken erfreuen sich alle ohne Ausnahme eines subjektiven Wohlbefindens, wie ich es bisher bei keiner anderen Behandlungsart des Typhus beobachtet habe. Auffallend ist, daß weiter bei allen Patienten sich sehr rasch Hungergefühl einstellte, ja — daß die meisten Fälle, sobald durch einige Tage Lactophenin verabreicht worden war, abgelaufen waren."

Dr. G. v. Roth (Wiener klinische Wochenschrift 1894, No. 37) hat in der medizinischen Klinik des Prof. Neusser Lactophenin in 28 Fällen von *akutem Gelenkrheumatismus* angewendet. Er faßt seine Erfahrungen dahin zusammen, daß unter Einwirkung dieses Mittels 1. die Schmerzen, die lokale Rötung und Schwellung innerhalb weniger Tage, meist schon nach 24—48 Stunden, verschwinden, die Heilung sehr rasch eintritt, 2. die Temperatur dauernd herabgesetzt wird, 3. trotz großer Gaben keinerlei üble Nebenwirkungen erfolgen.

Dr. F. Riedl (Zeitschrift für Heilkunde 1895, Bd. XVI, Heft 1) berichtet über die weiterhin in der v. Jakschschen Klinik mit Lactophenin behandelten Patienten. Nach ihm ist Lactophenin 1. ein sicheres Antipyretikum, besonders bei *akutem Gelenkrheumatismus*, 2. beruhigt es die Kranken sehr gut, 3. ist die Antipyrese für den Kranken unschädlich.

Dr. Stein (Therapeutische Wochenschrift 1895, No. 13) rühmt am Lactophenin, das er an 30 Patienten geprüft hat, die prompte, antipyretische und sedative Wirkung, besonders beim *Typhus abdominalis*, wenn die hydropathische Behandlung nicht durchführbar ist. Ebenso hat er bei *Gelenkrheumatismus* sehr gute Erfolge erzielt. Er kommt daher zu dem Schlusse, daß die Indikationen für das Lactophenin im allgemeinen dieselben sind wie für das Phenacetin. Es ist diesem jedoch durch relative Ungefährlichkeit und längere Gebrauchsmöglichkeit entschieden überlegen.

Dr. Schlutius (Der praktische Arzt 1894, No. 11) behandelte zwei schwere Fälle von *doppelseitiger Pneumonie* und *Typhus abdominalis* mit Lactophenin. Der Erfolg war beidemal ein sehr guter.

Dr. H. Strauß (Therapeutische Monatshefte 1894, Heft IX und X) berichtet aus der medizinischen Klinik des Geh. Rat Prof. Riegel, Gießen, über seine Beobachtungen, die an 45 mit Lactophenin behandelten Patienten gemacht worden sind. Geprüft wurde die antipyretische und die analgesierende Wirkung der Substanz. Zur Prüfung des antipyretischen Effektes wurden nur solche Fälle ausgesucht, bei denen man nach dem anfänglichen Verlaufe annehmen mußte, daß das

Fieber ohne die Darreichung des Antipyretikums keine Remission zeigen würde. Behandelt wurden folgende Affektionen: *Ileotyphus, Erysipel, fieberhafte Phthise, Diphtherie, fieberhafte Bronchitis, Skarlatina und Pneumonie.* Bei all diesen Affektionen bewährte sich das Lactophenin als besseres Antipyretikum als die meisten ähnlichen Mittel. — Die analgesierende Eigenschaft des Lactophenins wurde erprobt bei Fällen von *Ischias, Intercostal- und Lumbalneuralgie,* bei *rheumatischen und Leberschmerzen und bei Kopfschmerzen.* Die hypnotische Wirkung zeigte sich besonders gut bei 2 Fällen von *Schlaflosigkeit* und einem Fall von *Delirium tremens.*

Dr. B. Laquer, (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1896, No. 32), schreibt, daß Lactophenin unter den Antipyreticis, falls man solche beim *Typhus abdominalis* überhaupt zur Anwendung bringt, unleugbar die erste Stelle einnehme; denn es übt einen entschiedenen Einfluß auf den Status typhosus aus, beruhigt das Sensorium, mildert das Krankheitsbild in dieser Beziehung und beugt schweren nervösen Erscheinungen vor. Es wird gern genommen und gut vertragen. Lactophenin ist aber auch bei anderen akuten Infektionskrankheiten, *Pneumonie, Scharlach, Masern, Influenza,* ja selbst bei den fieberhaften *Branchitiden und Pneumonien der Kinder* ein gutes und brauchbares Antipyretikum. Lactophenin übt ferner auf den *akuten Gelenkrheumatismus* mindestens dieselbe Wirkung aus wie Antipyrin und Phenazetin; es beeinflußt insbesondere auch die Fälle, in denen Natrium salicylicum versagt. — Auch *Neuralgien peripherer Nerven,* bei *Lumbago, Migräne,* sowie bei *leichter Schlaflosigkeit* hat Verfasser das Lactophenin fast stets ohne Fehlwirkung angewandt.

Dr. Francesco Ricci (Ref.: Wiener klinische Rundschau 1899, No. 44): „Das Lactophenin ist eins von den neuen Heilmitteln, welchen die Heilkunde wirklich unschätzbare und unanfechtbare Resultate verdankt. Fassen wir die durch Lactophenin in den kurz beschriebenen Fällen erhaltenen Wirkungen zusammen, so ergibt sich: In den Fällen von *Unterleibstyphus* bewirkte Lactophenin ein nicht allzu sehr hervortretendes, aber konstantes und regelmäßiges Sinken der Temperatur; es wirkt beruhigend, indem es rasch den Kopfschmerz beseitigt und einen sedativen Einfluß auf das Nervensystem entfaltet. Es wurde in allen Fällen gut vertragen."

Nach Verfasser hat das Lactophenin 1. eine nicht sehr hervortretende, aber prompte, sichere, dauernde und progressiv steigende antipyretische Wirkung. 2. eine gewisse antiseptische Kraft, indem es den Infektionsstoff direkt bekämpft. 3. Lactophenin ist ein ausgezeichnetes Sedativum, das in höheren Dosen als Analgetikum die vorzüglichsten Dienste leistet. 4. Am nützlichsten erweist sich Lactophenin bei *Typhus abdominalis*. 5. Auch in hohen Dosen wird es gut vertragen und ist unschädlich. 6. Es beeinträchtigt in keiner Weise die Verdauung, die vielleicht sogar günstig beeinflußt wird.

Dr. A. Christiani (Il Manicomio, Nocera inferiore, 1898, No. 2, Ref.: Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, No. 12) berichtet über die Anwendung des Lactophenins in der Irrenanstalt zu Lucca. Es wurde in einer großen Reihe von Fällen als Hypnotikum verordnet, und zwar sowohl bei *Manie* wie auch bei *Melancholie, bei Paranoia, progressiver Paralyse, alkoholischem Irresein, Altersblödsinn, postepileptischer Demenz*, also bei den verschiedensten Arten von Geistesstörung. Es zeigte sich nun, daß das Lactophenin ein ebenso sicher wirkendes wie unschädliches Schlafmittel ist. Der Schlaf, den es herbeiführt, gleicht durchaus dem normalen Schlafe, er ist tief, erquickend, ruhig und dauert 4—9 Stunden. Beim Erwachen fühlt der Patient nicht, wie das bei anderen Hypnotizis der Fall ist, eine Schwere im Kopfe oder irgendwelches Unbehagen. Auch der längere Gebrauch von Lactophenin zieht keine üblen Folgen nach sich und es ist auch bei schweren körperlichen Erkrankungen der Geisteskranken nicht kontraindiziert. Nur in wenigen Fällen, so besonders bei schweren Delirien mit heftiger psychischer und motorischer Erregung, bleibt das Lactophenin unwirksam. — Wie andere Schlafmittel muß auch Lactophenin bei längerer Anwendung in steigender Dosis gegeben werden. Aber selbst ziemlich große Gaben werden sehr gut vertragen.

Dr. R. Laquer (New Yorker medizinische Monatsschrift III. 1898) empfiehlt zur Behandlung der *Migräne* alkalische Wässer, sodann Verabreichung von 0,4—0,75 g Lactophenin mit Coffein. citr. 0,2—0,3 g, alle zwei Stunden ein Pulver.

Dr. Avellis (Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 46) hat mehrere Fälle von *Kehlkopfneuralgie* erfolgreich mit Lactophenin behandelt.

Dr. Frhr. v. Schuler (Berliner klinische Wochenschrift, 13. Oktober 1902) berichtet über die Behandlung von 450 Typhusfällen (Gelsenkirchener Typhus-Epidemie) mit Lactophenin. Das Medikament wurde in der Weise gereicht, daß morgens um 8 Uhr, nachmittags 3 Uhr und abends 8 Uhr je 1 g Lactophenin verabreicht wurde (bei Kindern 0,5 g). Üble Nebenwirkungen hat v. Schuler niemals beobachtet. Er hebt besonders die ausgezeichnete sedative Wirkung neben der guten antipyretischen hervor. Ferner beobachtete v. Schuler eine auf das Freiwerden von Milchsäure im Darmkanal zu beziehende günstige Beeinflussung des entzündlichen Krankheitsprozesses im Darme.

Literaturauszug über Lactophenin.

v. Jaksch, Über die Behandlung des Typhus abdominalis mit Lactophenin. Zentralblatt für innere Medizin 1894, No. 11.

v. Jaksch, Therapeutische Mitteilungen über den Typhus abdominalis. Vortrag im Verein deutscher Ärzte, Prag, 23. Februar 1894. Prager medizinische Wochenschrift 1894, No. 11.

Landowski, Über die schmerzlindernden und schlafbringenden Wirkungen des Lactophenins. Société de Biologie, Paris, février 1894.

Gißler, Zur Typhustherapie. Ärztliche Mitteilungen aus und für Baden 1894, No. 10.

Thoms, Über Lactophenin. Vortrag in der pharmazeutischen Gesellschaft, Berlin, 7. Juni 1894 (Ref.: Pharmazeutische Zeitung 1894, S. 416).

Sternberg, Über die Wirksamkeit des Lactophenins. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1894, No. 29.

Jaquet, Über die Wirkung des Lactophenins. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1894, pag. 274.

Strauß, Über Lactophenin. Therapeutische Monatshefte 1894, Heft 9 u. 10.

v. Roth, Über die Wirksamkeit des Lactophenins. Wiener klinische Wochenschrift 1894, No. 37.

Schlutius, Zwei mit Lactophenin behandelte Fälle. Der praktische Arzt 1894, No. 11.

v. Ziemßen, Über einige neuere Heilmittel und Heilmethoden. Münchener medizinische Wochenschrift 1894, No. 50.

Riedl, Über Lactophenin. Zeitung für Heilkunde 1895, XVI. Bd., Heft 1.

Stein, Über Lactophenin. Therapeutische Wochenschrift 1895, No. 13.

Kölbl, Wiener medizinische Presse 1895, No. 42.

Dujardin-Beaumetz, Gazette Thérapeutique 1896, No. 1.

Schmiedeberg, Lactophenin bei Influenza. Therapeutische Revue der Allgemeinen Wiener medizinischen Zeitung 1896, pag. 12.

LACTOPHENINUM

(Literaturangaben).

Cadéac, Die Vorzüge des Lactophenins in der tierärztlichen Praxis. Tierärztlicher Central-Anzeiger 1896, No. 21.

Laquer, Über das Lactophenin. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1896, No. 32, S. 379.

Potts, Gazette Thérapeutique 1897, No. 1.

Jacobaeus, Das Lactophenin, Nebenwirkungen desselben und ähnlicher neuer Medikamente. Vortrag in der Medizinischen Gesellschaft, Kopenhagen, Mai 1897. (Ref.: Therapeutische Wochenschrift, 13. Juni 1897.)

Metzger, Über Lactophenin. Deutsche Tierärztliche Wochenschrift 1898, No. 2.

Christiani, Das Lactophenin bei der Schlaflosigkeit der Geisteskranken. Il Manicomio, Nocera Inferiore, 1898, No. 2.

Witthauer, Lactophenin. Therapeutische Monatshefte, Februar 1898.

Morkotun, Lactophenin bei Typhus und anderen fieberhaften Erkrankungen. Medizinisches Supplement zu den Marineannalen. Medicinskoje Obosrenije 1898, Heft 7 (Ref.: Deutsche Medizinal-Zeitung 1898, No. 67).

Francesco, Beitrag zur therapeutischen Wirkung des Lactophenins. Il Cirillo, Aversa, 1898, No. 11/12 (Ref.: Wiener klinische Rundschau 1899, No. 44).

Panini, Das Lactophenin in der Behandlung des Typhus abdominalis. Bolletino del Laboratorio Chimico Farmaceutico Bologna, 31. Dic. 1898.

Laquer, Zur Behandlung der Migräne. New-Yorker medizinische Monatsschrift 1898, III.

Lippi, Das Lactophenin beim Abdominaltyphus. Giornale Internazionale di Medicina Pratica, Neapel, No. 12, Dicembre 1898.

Avellis, Typische Form von Kehlkopfneuralgie. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 46.

Carp, Le Lactophénine. Les Nouveaux Remèdes, 24 septembre 1902.

v. Schuler, Erfahrungen über die medikamentöse Behandlung des Typhus abdominalis mit Lactophenin in 450 Fällen. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 41.

Lysidinum

et

Lysidinum bitartaricum

(Lysidin und Lysidinbitartrat)

(Äthylenäthenyldiamin und sein saures weinsaures Salz).

$C_4H_8N_2$ $C_4H_8N_2 \cdot C_4H_6O_6$

Lysidin ist identisch mit dem zuerst von A. W. Hoffmann und später von Ladenburg hergestellten Äthylenäthenyldiamin. Es bildet mit Harnsäure sehr gut wasserlösliche Verbindungen und wurde deshalb an Stelle des früher viel gebrauchten Piperazins von Ladenburg für die Therapie der Gicht und überhaupt der harnsauren Diathese empfohlen. Die Prüfung in der Gerhardtschen Klinik ergab die gute Brauchbarkeit des Mittels für diese Affektionen.

Darstellung. Durch trockne Destillation von Natriumacetat mit Äthylendiaminchlorhydrat wird das Äthylenäthenyldiaminchlorhydrat gewonnen, aus welchem sich die freie Base durch Umsetzung mit konzentrierter Kalilauge erhalten läßt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, farblose, sehr hygroskopische Nadeln vom Schmelzpunkt 105—106°. Lysidin ist leicht und mit stark alkalischer Reaktion in Wasser und Weingeist löslich, unlöslich in Äther. Lysidin kommt in 50%iger wässeriger Lösung in den Handel.

Identitätsreaktionen und Prüfung für Lysidin. Lysidin gibt mit Quecksilberchloridlösung einen weißen, mit Jodlösung einen braunen Niederschlag; beide Fällungen sind in einem Überschuß von Lysidin löslich.

Eisenchlorid ruft in Lysidinlösung einen braunen, im Überschusse des Fällungsmittels löslichen Niederschlag hervor.

Lysidin soll in Wasser und Weingeist klar und farblos löslich sein.

Die wässerige Lösung soll, mit Salpetersäure angesäuert, durch Silbernitratlösung nicht verändert werden.

Im Vakuumexsikkator über Schwefelsäure getrocknetes Lysidin soll nach dem Lösen in Wasser mit Normal-Salzsäure, unter Anwendung von Methylorange als Indikator titriert einen Gehalt von 99—100% Base zeigen. 1 ccm Normal-Salzsäure entspricht 0,0845 Lysidin.

Auf Platinblech verbrannt soll 0,1 g Lysidin keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Identitätsreaktionen und Prüfung für Lysidinbitartrat. Auf Platinblech erhitzt, verbrennt das Salz unter Entwicklung eines karamelähnlichen Geruches. 0,01 g Lysidinbitartrat, mit etwas Resorcin und konzentrierter Schwefelsäure (1—2 ccm) erwärmt, gibt eine violettrote Färbung.

1 g Lysidinbitartrat in möglichst wenig Wasser gelöst, mit Natronlauge alkalisch gemacht und mit ca. 5 ccm Chloroform ausgeschüttelt, liefern nach dem Verdunsten des Chloroforms das freie Lysidin als kristallinisches,

hygroskopischen Rückstand, der durch den Schmelzpunkt von 105–106° charakterisiert ist.

Die Lösung des Lysidinbitartrats in Wasser soll klar und farblos sein.

Die wässerige Lösung (1:10) soll weder durch Baryumnitratlösung, noch durch Schwefelwasserstoffwasser, noch nach dem Übersättigen mit Ammoniakflüssigkeit durch Ammoniumoxalatlösung verändert werden.

1 g Lysidinbitartrat, in 50 ccm Wasser gelöst, soll zur Neutralisation 42,6–43,0 ccm Zehntelnormal-Natronlauge verbrauchen. Der Neutralisationspunkt wird durch Tüpfeln auf empfindliches Lackmuspapier festgestellt.

Auf Platinblech erhitzt, soll 0,1 g Lysidinbitartrat keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Lysidin und dessen Bitartrat bilden mit Harnsäure lösliche Salze, die sich im Verhältnis von 1:6 in Wasser lösen, während das entsprechende harnsaure Piperazin nur etwa 1:50 in Wasser löslich ist. Lysidin vermag also achtmal mehr Harnsäure in eine lösliche Form zu bringen als das Piperazin. Lysidin wird schnell resorbiert, am besten, wenn es nach der Vorschrift von Ladenburg in kohlensaurem Wasser gegeben wird. Der Geschmack ist nicht unangenehm. — Lysidin und Lysidinbitartrat verursachen selbst bei längerem Gebrauche keinerlei störende Nebenwirkungen, weder von seiten des Magens und Darmes, noch der Nieren.

Indikationen. Lysidin und Lysidinbitartrat werden mit Vorteil verwendet bei allen Formen der harnsauren Diathese, bei Gicht, sowohl chronischer als auch im akuten Anfall, bei Nieren- und Blasensteinen, starkem Sedimentum lateritium usw.

Dosierung. Lysidin wird je nach der Stärke der Affektion, resp. der Heftigkeit des akuten Anfalles in Dosen von 1–5 g täglich, welche 2–10 g der im Handel befindlichen 50%igen Lysidinlösung entsprechen, gegeben.

Vom Lysidinbitartrat sind die Dosen etwas größer zu wählen, da 1,4 g Lysidinbitartrat ca. 1 g Lysidin 50%ig entspricht.

Lysidin sowohl wie Lysidinbitartrat werden am besten in kohlensaurem Wasser verabreicht.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Solut. Lysidin. 50%ig 20,0 Aqu. dest. . . . ad 100,0 M.D.S. 1–3mal täglich 1 Eßlöffel voll in kohlensaurem Wasser zu nehmen (Gewicht).	Diathesis urica, [illegible], Nieren- und Blasensteine, Sedimentum lateritium.	Rp. (2) Lysidin. bitartaric. 1,0 D. tal. dos. No. X S. 1–3 Pulver täglich in 1 Glas kohlensaurem Wasser zu nehmen.	Diathesis urica, [illegible], Nieren- und Blasensteine, Sedimentum lateritium.

Klinisches.

Privatdozent Dr. E. Grawitz (Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, No. 41) hat das Lysidin an der Gerhardtschen Klinik in Berlin an Gichtkranken erprobt. Bei dem einen Patienten handelte es sich um einen akuten, ziemlich heftigen *Gichtanfall*; an den Fingergelenken fanden sich mehrfache Verdickungen und die linke große Zehe war stark geschwollen und gerötet. Der Kranke erhielt nun unter Ausschluß jeder anderen Medikation Lysidin in Dosen von 1 g steigend bis auf 5 g pro Tag. „Bei dieser Behandlung war eine deutliche Verminderung der zu Anfang sehr erheblichen Schmerzhaftigkeit der Zehe und besonders eine starke Abnahme der Anschwellung bemerkbar, so daß der Patient am 9. Juli (5. Behandlungstag) bereits mit dem Fuße auftreten konnte." Das Mittel wurde nun ausgesetzt, und innerhalb fünf Tagen verschlimmerten sich die Schmerzen in der befallenen Zehe wieder sehr stark, sie schwoll wieder an; außerdem traten auch Schmerzen in der Gegend der Malleolen auf. Patient erhielt nun wieder je 5 g Lysidin an 4 Tagen; bereits am zweiten Tage war die Zehe wieder abgeschwollen, und am fünften Tage war sie selbst gegen starken Druck ganz unempfindlich, so daß Patient geheilt entlassen werden konnte. — Eine weitere Beobachtung betraf einen Fall von *chronischer Gicht*, der gichtische Veränderungen an den verschiedensten Körperteilen aufwies. An der rechten Hand war eine Verdickung am Mittelfinger und ein erheblich über haselnußgroßer, rötlich durchscheinender Tophus auf dem Metakarpophalangealgelenk des Zeigefingers zu konstatieren. Außer ähnlichen Tophis an verschiedenen Gelenken war noch einer von der Größe einer Wallnuß an der Achillessehne rechts und ein Knoten an der Ohrmuschel vorhanden; auch an der Epiglottis war ein kleiner Knoten zu sehen. Der Patient wurde zuerst mehrere Monate lang mit Lithium salicylicum und reichlichen alkalischen Wässern behandelt, ohne daß der Zustand sich erheblich gebessert hätte. Nun erhielt er in ca. 4 Wochen zusammen 60 g Lysidin, die nicht die geringste Störung des Allgemeinbefindens verursachten. Die Einwirkung auf die gichtischen Veränderungen zeigte sich bereits am vierten Tage der Behandlung. Der Knoten an der Epiglottis

war verschwunden, und auch die übrigen Knoten hatten sich deutlich verkleinert und ihre rötliche Färbung verloren. Am Ende der Behandlung war die Beweglichkeit der Gelenke schmerzlos und bedeutend freier geworden. Die großen Tophi am rechten Handrücken und an der Achillessehne waren bis auf Kirschkerngröße geschrumpft „Die Verkleinerung der Tophi, soweit sie sichtbar waren, und die Besserung der Beweglichkeit der großen und kleinen Gelenke war um so auffälliger, als die vorhergegangene, mehrmonatliche Kur nur überaus geringe Fortschritte gebracht hatte, und es reiht sich daher der günstige Erfolg des Lysidins bei diesem Falle von chronischer Gicht dem ersten mit akuten Erscheinungen in ebenbürtiger Weise an".

Dr. L. M. Gompertz (Therapeutic Progress, New York, August 1896) hat ebenfalls das Lysidin bei *gichtischen Affektionen* angewendet. Der Erfolg war nach zwölftägiger Behandlung ein in jeder Beziehung guter. „Nach meiner Meinung ist Lysidin ein wertvolles Heilmittel zur Behandlung der sogenannten gichtischen Diathese."

Dr. F. W. Goodbody (British Medical Journal, Vol. II, 1896, pag. 901) veröffentlicht eine längere, vergleichende Untersuchung über den Wert des Lysidins und des Piperazins bei *harnsaurer Diathese*. Er kommt hierbei zu folgenden Schlüssen. Piperazin und Lysidin vermögen das Ausfallen von Harnsäure aus dem Urin zu verhindern. Ferner hebt er hervor, daß Lysidin ein bei weitem kräftigeres Lösungsmittel für Harnsäure ist als Piperazin. Lysidin und Piperazin scheinen bei innerlicher Darreichung die Ausscheidung der Harnsäure zu vergrößern, indem sie das Blut befähigen, die Harnsäure besser aus den Geweben fortzuschaffen, da dasselbe jetzt eine größere Lösungskraft für diese besitzt. Daher kommt es, daß bei längerer Anwendung schließlich weniger Harnsäure im Urin ausgeschieden wird.

Piperazin und Lysidin wirken beide diuretisch und verursachen eine erhöhte Stickstoffausscheidung, welche teils auf die vermehrte Ausscheidung von Harnsäure, teils auf die diuretische Wirkung zu beziehen ist.

Dr. H. Wolf (Reichs-Medizinal-Anzeiger 1907, No. 67) berichtet über Anwendung des Lysidins bez. Lysidinbitartrats.

mit dem er auch am eigenen Körper gute Resultate erzielte, weshalb er seinen Kollegen zu weiteren Versuchen mit diesem Mittel raten möchte.

Literaturauszug über Lysidin.

Grawitz, Beobachtungen über ein neues harnsäurelösendes Mittel bei Gichtkranken. Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, No. 41.

Mendelsohn, Über Lysidin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, No. 18.

v. Rindfleisch, Lysidin. Wiener klinische Rundschau 1895, No. 50. (Ref.: Deutsche Medizinal-Zeitung 1896 No. 1, pag. 9.)

Goodbody, Die Wirkung von Lysidin und Piperazin als Lösungsmittel für Harnsäure. British Medical Journal, 3. October 1896.

Gompertz, Lysidine, its value in the treatment of gout. Therapeutic Progress 1896, No. 8.

Orlowski, Vergleichende Untersuchungen über Urotropin, Piperazin, Lysidin, Uricedin und Natrium bicarbonicum bei der harnsauren Diathese. Zeitschrift für klinische Medizin 1900, Band 40, Heft 3 und 4.

Wolf, Die Wirkung des Lysidinum purum solut. in 50% Wasser und des Lysidinum bitartaricum bei Gicht und ihren im Körper erfolgenden Harnsäureablagerungen. Reichs-Medizinal-Anzeiger 1907, No. 6 (636).

Methylenum caeruleum medicinale „Hoechst".

(Methylenblau)

(Tetramethylthioninchlorid).

$(CH_3)_2N \cdot C_6H_3(NS)C_6H_3 \cdot N(CH_3)_2Cl + 2\,H_2O$

Im Jahre 1891 machten Ehrlich und Guttmann die überraschende Entdeckung, daß das Methylenblau medicinale spezifisch heilend auf Malaria zu wirken vermöge. Die Veranlassung zu ihren Versuchen war die Tatsache, daß Methylenblaulösung, einem Malariablutstropfen zugesetzt, die noch lebenden Plasmodien färbt, ebenso wie es überhaupt bei Infusion ins Blut etwaige Einschlüsse in den roten Blutkörperchen färbt. Ehrlich und Guttmann konnten bei der Seltenheit der Malaria in Deutschland nur 2 Fälle mit dem neuen Spezifikum behandeln, ihre Resultate wurden aber später von vielen Autoren bestätigt. — Gleichfalls auf Grund der Färbekraft des Methylenblaus hat Ehrlich dies für die Behandlung von Neuralgien empfohlen; denn Methylenblau hat die Fähigkeit, lebende Nervenendigungen zu färben. Auch als Antiseptikum hat es sich bewährt, da es in die Körper der Bakterien eindringt und diese tötet.

Darstellung. Methylenblau medicinale wird hergestellt, indem man Dimethyl-p-phenylendiamin auf Dimethylanilin bei Gegenwart von Thiosulfat einwirken läßt und das salzsaure Salz des Reaktionsproduktes durch Umkristallisation reinigt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Methylenblau medicinale bildet grüne, glänzende Kristalle, welche leicht in kaltem und heißem Wasser, schwerer in Weingeist, mit intensiv blauer Farbe löslich sind.

Identitätsreaktionen. Wird eine Lösung von Methylenblau in Chloroform mit dem fünffachen Volumen Äther oder dem dreifachen Volumen Benzol vermischt, so wird der Farbstoff zum größten Teil ausgefällt.

In Ammoniak löst sich Methylenblau leicht auf; diese Lösung wird durch Zinkstaub bereits bei gewöhnlicher Temperatur fast sofort entfärbt, sie färbt sich aber an der Luft ebenso schnell wieder blau.

Kali- und Natronlauge scheiden aus der wässerigen Lösung von Methylenblau nach einiger Zeit einen blauen Niederschlag ab.

Die intensiv gefärbte wässerige Lösung des Methylenblaus entfärbt sich auf Zusatz eines gleichen Volumens Schwefelammonium vollständig.

Prüfung. 5 g Methylenblau werden mit der dreifachen Menge Natriumnitrat zerrieben, und die Mischung nach und nach in einen erhitzten Porzellantiegel eingetragen. Nachdem die organische Substanz zerstört ist, soll ein Teil der Schmelze, in Wasser gelöst, sich frei von Schwermetallen erweisen. Der übrige Teil der Schmelze werde mit konzentrierter arsenfreier Schwefelsäure solange erhitzt, bis keine roten Dämpfe mehr entweichen. Der Rückstand darf, in etwas Wasser gelöst und im Marshschen Apparat geprüft, keinen Arsenspiegel geben.

Pharmakologisches. Methylenblau medicinale ist, bei seiner spezifischen, chemischen Affinität zu den Zellkernen und den Nervenendigungen in medizinalen Dosen vollkommen ungiftig. — Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich durch die Nieren; der Harn ist dann blau gefärbt, ein Umstand, auf den die Patienten vorher aufmerksam gemacht werden müssen.

Indikationen. Das Methylenblau medicinale hat sich als Spezifikum bei Malaria bewährt, wo es oft selbst in solchen Fällen die Plasmodien zum Verschwinden brachte, in denen Chinin versagt hatte; ferner bei verschiedenen Formen von Neuralgien, besonders bei Ischias, und als Antiseptikum, z. B. als Einpinselung auf diphtherische Membranen. Auch für die Behandlung der akuten Nephritis, der Vaginitis blennorrhagica, von Diarrhöen und Hautkrankheiten ist es von einigen Autoren empfohlen worden.

Dosierung. Am besten wird Methylenblau medicinale in Dosen von 0,1 g mehrmals täglich in Kapseln gegeben. Als Antineuralgikum ist es subkutan in etwa der gleichen Dosis zu geben.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Methylen. caerul. med. „Hoechst" . . . 0,1 Pulv. nuc. moschat. 0,15 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. ad caps. gelatin. S. 4–5 Kapseln täglich in Intervallen von je 1 Stunde (Ehrlich, Kasem-Beck)	Malaria, Ischias, Rheumatismus, Diabetes, Cystitis gonorrhoica.	Rp. (2) Methylen. caerul. med. „Hoechst" . 10,0 Aqu. dest. . . . 90,0 MDS. 2–3 mal tägl. mit einem in dieser Lösung getränkten Wattetampon die belegten Stellen zu betupfen.	Rachendiphtherie.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. ③ Methylen. caerul. med. „Hoechst" . . . . 0,1 D. tal. dos. Nr. X. ad caps. amylac. S. 3mal täglich 1 Pulver, jeden zweiten Tag aussetzend (Setschenoff).	Morbus Brighti.	Rp. ⑥ Methylen. caerul. med. „Hoechst" 0,05 (–0,12) D. tal. dos. Nr. XV. S. 3–4 Pulver täglich.	In der Kinderpraxis (für Kinder von 8–12 Jahren)
Rp. ④ Methylen. caerul. med. „Hoechst" . . 0,15 Sacch. lact. . 0,5 (–0,8) M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. X. S. 1 Pulver auf einmal zu nehmen.	Intensive, unstillbare Diarrhoe von Phthisikern.	Rp. ⑦ Methylen. caerul. med. „Hoechst" . . . . 10,0 Spiritus . . . 15,0 Aqu. dest. . . . 200,0 MDS. Zur Einführung einiger in dieser Lösung getränkter Wattetampons in den Scheidengewölbe (d'Aulnay).	Vaginitis blennorrhagica.
Rp. ⑤ Methylen. caerul. med. „Hoechst" . . . 0,05 Sacchar. lact. . . 0,2 M. f. pulv. D. tal. dos. Nr. XV. S. 3–4 mal tägl. 1 Pulver zu nehmen.		Rp. ⑧ Methylen. caerul. med. „Hoechst" . . . . 5,0 Aqu. dest. . . . . 15,0 Adip. Lanae anhydr. 30,0 misce, tum adde Zinc. oxydat. Bism. subnitr. Vaselin aa . . 12,0 M. f. ungt. DS. Methylenblausalbe (Eberal).	Gegen Hautkrankheiten, besonders gegen Erkrankungen der Kopfhaut.

Klinisches.

I. Methylenum caeruleum medicinale „Hoechst" als externes Antiseptikum.

Dr. R. d'Aulnay (Bulletin Général de Thérapeutique 1893, No. 18) empfiehlt auf Grund zahlreicher Versuche das Methylenblau zur Behandlung der *Vaginitis blennorrhagica*. Er verwendet hierzu folgende Lösung: Methylen. caerul. 10,0, Alcohol 15,0, Kali caust. 0,2, Aqu. dest. 200. In diese Lösung werden Wattetampons getaucht und in die vorher gereinigte Vagina gebracht; diese wird dann mit trockenen Tampons abgeschlossen. Nach zwei Tagen werden diese Tampons entfernt und nun Glyzerintampons eingelegt.

Dr. Gaudier (Echo Médical du Nord, 12. Oktober 1901) berichtet über sehr günstige Erfolge, die er mit Einträuflung von 0,2%iger Methylenblaulösung, 15 bis 20 Tropfen, bei neun Fällen von alter *Otitis media purulenta* erzielte. Von

diesen neun wurden sieben vollkommen geheilt, einer blieb aus der Behandlung fort und bei einem kleinen Mädchen griff der Krankheitsprozeß auf den Processus mastoideus über, so daß die Behandlung ausgesetzt werden mußte.

Dr. M. T. Cecchetelli-Ippoliti (Gazzetta degli Ospedali, 14. Dezember 1902. Ref.: Gazette Médicale. 8. Januar 1903, No. 15) hat eine hartnäckige *Colitis membranacea* durch innerlich und per rectum beigebrachtes Methylenblau geheilt.

Dr. Nanverts (Wiener klinisch therapeutische Wochenschrift, 24. April 1904) richtet bei der *Behandlung kalter Abszesse* sein Hauptaugenmerk auf die Abszeßwände, speziell die pyogene Membran, da sie es ist, die die Infektionskeime beherbergt. Unter den zahlreichen zu diesem Zwecke empfohlenen Mitteln finden sich nur wenige wirksame. Zu den wirksamen von ihnen gehört auch das Methylenblau, welches mit Rücksicht auf seine antituberkulösen Eigenschaften bereits zur Behandlung der *Darmtuberkulose* verwendet wurde. Unter dem Einflusse der Behandlung mit Methylenblau füllen sich die Abszeßhöhlen schnell und vernarben mit einer sonst nicht beobachteten Raschheit. Um die unerwünschte färbende Wirkung möglichst zu vermeiden, empfiehlt es sich, die Abszeßhöhlen mit einer in Methylenblau 5:1000 getränkten Gaze auszustopfen, welche, getrocknet und sterilisiert, nicht an den Händen des Operateurs abfärbt, falls diese trocken sind. Die nicht allzu fest eingelegte Gaze wird je nach der Reichlichkeit der Sekretion alle 2—3 Tage erneuert. *Alle tuberkulösen Prozesse*, sowohl *mit Fistelbildung* als auch *frisch operierte*, sind für diese Behandlung geeignet, der man zweckmäßigerweise ein Kürettement der Höhlen und erkrankten Knochen, bzw. Abtragung von zerfallenem Gewebe und Sequestern vorausschickt.

Vielleicht kann das Methylenblau auch zur *Behandlung geschlossener tuberkulöser Abszesse* an Stelle des Jodoformäthers und Naphtolkampfers Verwendung finden.

Dr. Painblan und Dr. Taconnet (Echo Médical du Nord 1904, pag. 260) beobachteten während der *Pockenepidemie* des Jahres 1902 bis 1903 bei 48 Patienten *Augenerkrankungen*, die systematisch mit 0,2—0,3 %igen Methylenblauinstillationen behandelt wurden. Die Resultate, die erzielt wurden, wenn die Hornhaut bereits ergriffen war, gehören zu den allergünstigsten.

Unter dem Einflusse dieser Behandlung klärten sich die *Infiltrationen der Hornhaut, die Ulzerationen und Abszesse* sistierten, wurden geheilt und hinterließen nur einfache Leukome.

Dr. P. Viollet (Gazette des Hôpitaux 1904, No. 23) versuchte das Methylenblau in einigen Fällen *von tuberkulösen Läsionen des Kehlkopfes.* Er benutzte hierzu Injektionen einer 5%igen Methylenblaulösung, der auf 20 ccm 5 g Milchzucker zugesetzt wurden, um hierdurch eine stärkere Adhäsion auf die Schleimhaut zu erreichen. Mit der Wirkung war Autor zufrieden. Selbst in 2 Fällen von ausgebreiteten ödematösen *Läsionen mit Ulzerationen der Gießbeckenknorpel* ließen schon nach wenigen Injektionen die Schmerzen nach, und die Mukosa nahm ein fast normales Aussehen an.

Dr. Hébert und Dr. Lamoureux (La Semaine Médicale 1906, 5. Dezember) unterwarfen 6 an *Stomatitis mercurialis* leidende Patienten einer lokalen Behandlung mit Methylenblau, welches sie in Substanz auf die *Ulzerationen* und auf das entzündete Zahnfleisch auftrugen. Trotzdem bei dreien von ihnen die Quecksilber-Kur nicht unterbrochen wurde, trat bei allen nach 6—8 Tagen Heilung der Stomatitis ein.

Dr. F. Nagelschmidt (Archiv für Therapie und Syphilis, Bd. 84) sah von der Anwendung des Methylenblaus in 25%iger Anreibung bei *Ulcus molle* geradezu spezifische Wirkung. Die subjektiven Beschwerden verschwanden alsbald, die Geschwüre standen in ihrer Ausbreitung sofort und reinigten sich rasch. Gleich gut war dieses Verfahren *bei offenen Bubonen.* Dysurische Beschwerden wurden nicht beobachtet.

Dr. Dresch (Ref.: Gazette Médicale Belge 1907, No. 6) verwendet seit mehreren Jahren eine 3%ige Methylenblaulösung als *Topikum für die Brustwarzen*, um *Schrunden* vorzubeugen und zu heilen. Die Erfolge sind ausgezeichnet und die Anwendung völlig harmlos, da die Blaufärbung auch für die Lippen des Säuglings belanglos ist.

Dr. Bukojemsky (Russki Wratsch 1907) äußert sich über seine mit Methylenblau bei *Gonorrhoe* der Frauen in 4 Jahren gemachten Erfahrungen sehr anerkennend. Die gesättigte Lösung (ca. 4,5%) wirkt, mittels einer watteumwickelten

Sonde angewendet, sehr schnell, die Schmerzen lassen sofort nach, in 2—3 Tagen schwinden die Gonokokken, und das Oedem nimmt ab.

Dr. Thorel (La Presse Médicale 1908, pag. 336) empfiehlt eine Methylenblausalbe *für alle eitrigen Hautaffektionen* nach folgendem Rezept:

Methylen. caerul.	2,0
Aqu. dest.	15,0
Lanol. anhydric.	30,0
misce, tum adde	
Zinc. oxydat.	
Bismuti subnitr.	
Vaselin. āā	12,0
M. f. ungt.	

Bei Follikulitiden, Sykosis, infizierten Ekzemen, Ekthyma, Impetigo, komplizierten Seborrhöen, auch bei Lausekzem der Kopfhaut soll unter dieser Salbe außerordentlich rasch Heilung eintreten. Bei *Ulcus varicosum* ist oft ein schmerzlindernder Effekt ersichtlich.

II. Methylenum caeruleum medicinale „Hoechst" als internes Antiseptikum.

Louis Rénon (Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 27) hat seit seiner ersten Mitteilung über diese Behandlungsart eine große Reihe von *Phthisikern, welche mit unstillbarer Diarrhoe* behaftet waren, mit Methylenblau behandelt und in $^3/_4$ der Fälle gute Resultate erzielt. Dieses Mittel wurde in der Dosis von 0,15—0,2 g pro Tag gegeben, mit je 0,6—0,8 g Milchzucker. Der Milchzucker hat den Zweck, das Methylenblau für den Magen zuträglicher zu machen. Die Wirkung des Methylenblaus erklärt R. damit, daß es wahrscheinlich die Darmgeschwüre reinigt, indem es die Entwicklung der sekundären Infektionskeime verhindert. Bei der *Enteritis muco-membranacea* und bei der *Dysenterie*, wo man durch Ausspülungen mit einer wässerigen Lösung dieses Mittels gute Erfolge erzielt hat, ebenso beim *Typhus*, wo oft Dosen von 0,1 g Methylenblau eine Temperaturherabsetzung bewirkten, ist die Wirkung eine ähnliche. Jedenfalls kann es nach der Ansicht des Autors trotz geringer Übelstände,

die dem Mittel anhaften (Grünfärbung des Urins, etwas unangenehmer Geruch) bei der ulzerösen Enteritis der Phthisiker, bei welchen andere Medikamente so oft wirkungslos sind, gute Dienste leisten.

Dr. Combemale und Dr. Maguin (Echo Médical du Nord 1903, VII, 40) fanden das Methylenblau für sehr vorteilhaft *bei Durchfällen verschiedener Ätiologie*, namentlich auch *bei den Diarrhoen Tuberkulöser*. Meist genügten 0,15 g mit Zucker gemischt, 1—2mal täglich in Kapseln.

Dr. A. Bialobrzeski (Gazeta Lekarska 1903, No. 11) hat Methylenblau im Kindlein Jesu-Krankenhaus zu Warschau *bei akuten und chronischen Affektionen der Harnwege* angewendet und die besten sowohl, wie die raschesten Resultate *bei katarrhalischen Entzündungen der Harnblase* und der Harnwege erzielt. Weniger rasch, aber immer noch günstig, wirkte das Methylenblau auch *bei eitrigen Erkrankungen zufälligen Ursprungs*. Bei *Affektionen gonorrhoischen Ursprungs* ergab die Behandlung mit Methylenblau gleichfalls Besserung; *bei tuberkulösen Erkrankungen* verschwanden die Schmerzen, das Brennen und das frequente Harnen. Auf den Verlauf des tuberkulösen Prozesses selbst bleibt das Methylenblau ohne Wirkung. In Fällen von *Blaseninsuffizienz* konnte durch Methylenblau gleichfalls Besserung erzielt werden. Alles in allem schließt Verfasser, daß das Methylenblau eine beruhigende, antiphlogistische und antifermentative Wirkung besitzt; außerdem kräftigt es die Blase und reguliert die Funktion derselben. Als Nebenerscheinung hat Verfasser in einigen Fällen zu Beginn der Behandlung Übelkeit notiert; in der Folge haben sämtliche Patienten, bis auf einen mit Blasenstein, das Methylenblau gut vertragen.

Dr. Horovitz (Pollatscheks therapeutische Leistungen 1903, pag. 118) schreibt über vorzügliche Wirkung des Methylenblau *bei subakuter Cystitis gonorrhoica*, das er in Dosen von 0,1 bis 0,3 in Oblaten oder überzogenen Pillen 3 bis 4mal täglich verabreicht. Der Harn wird allmählich klarer, die Bakterien schwinden in kurzer Zeit, der Harndrang läßt bald nach. In 10 bis 14 Tagen ist die Heilung meist eine vollkommene. Eine eventuell gleichzeitig bestehende *Pyelitis* wird durch Methylenblau ebenso günstig beeinflußt.

Dr. Jacobi (Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1907, No. 1) hält die ständige Darreichung von Methylenblau *bei inoperablen Karzinomen* innerer Organe für indiziert, wenngleich es auch nicht heilend zu wirken vermag. *Bei operierten Karzinomen* verhindert es Rezidive. Die durchschnittliche Dosis beträgt 0,1 g pro die, steigend auf 0,2 – 0,3 g. Gelegentlich beobachtete Dysurie wird durch gleichzeitige Darreichung von Belladonna vermieden.

III. Methylenum caeruleum medicinale „Hoechst" als Antineuralgikum.

Prof. Dr. Ehrlich und Dr. A. Leppmann (Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, No. 23) haben zuerst auf Grund der elektiven Färbbarkeit der Nerven durch Methylenblau subkutane Injektionen mit diesem Mittel gemacht und festgestellt, daß bei allen *neuritischen Prozessen* und bei *rheumatischen Affektionen der Muskeln, Gelenke und Sehnenscheiden*, das Methylenblau schmerzstillend wirkt. Die Wirkung tritt erst nach ca. zwei Stunden ein.

Dr. Carl Schindler (Inaugural-Dissertation, Breslau 1892) berichtet über die Beobachtungen, die mit Methylenblau in der inneren Abteilung des Krankenhauses Moabit zu Berlin gemacht worden sind. Zur Anwendung kam nur das reine, chlorzinkfreie Methylenblau medicinale „Hoechst". Verfasser schreibt: *„Es kann den geehrten Kollegen nicht dringend genug ans Herz gelegt werden, bei der Ordination von Methylenblau, sofern sie es nicht selbst direkt bezogen haben, sich in den Apotheken über die Herkunft des Präparates genau zu unterrichten und zur eigenen Deckung stets auf dem Rezept zu bemerken: Methylenblau medic. von Meister Lucius & Brüning in Hoechst, weil ohne diese Vorsichtsmaßregeln schon sehr heftige Intoxikationen in der Klientel einzelner Kollegen durch unreine Präparate vorgekommen sind."* Die angewandten Dosen überstiegen die von Ehrlich ursprünglich angegebenen in den meisten Fällen ganz bedeutend; so wurde häufig als Einzeldosis 1,0 g gegeben. Diese hohen Dosen verursachten bei den ersten Gaben einzelne unangenehme Nebenwirkungen, wie Nausea, Tenesmus und ähnliches, die jedoch bei Fortsetzung der Medikation bald schwanden, abgesehen von einigen Fällen absoluter Idiosynkrasie gegen das

Mittel, wie man sie ja bei allen Nervinis findet. Nach Ansicht des Verfassers darf man sogar über 1 g weit hinausgehen, wofern der Patient einen völlig gesunden Magen hat. Was nun die Erfolge betrifft, so war bei allen neuritischen und rheumatischen Affektionen eine schmerzstillende, allmählich ansteigende Wirkung zu konstatieren. Die allerbesten Resultate wurden bei *nervösen Kopfschmerzen, Migräne und Kopfneuralgien erzielt.* Es war hierbei nie nötig, über 0,3 g hinauszugehen. Einem Patienten mit nervösem *Hinterhauptschmerz,* der lange Zeit mit Antipyrin und Phenazetin ohne Erfolg behandelt worden war, wurde 0,3 g Methylenblau täglich während 14 Tagen gegeben, mit dem Resultate, daß die Neuralgie geheilt wurde und dauernd wegblieb. Auch bei frischen *Ischiasfällen* wurde prompt Heilung erzielt. Methylenblau versagte nur bei Potatoren. – Auch bei *Schmerzen infolge* von *Organerkrankungen* wie bei heftigem Husten infolge *von Bronchitiden und Lungenleiden, bei pleuritischen Schmerzen,* wurden gute Erfolge von der Methylenblaudarreichung gesehen.

Prof. Dr. Lemoine (Le Progrès Médical 1895, No. 18) weist darauf hin, daß Methylenblau besonders indiziert ist bei *Ischias und Ataxie.* In Gaben von 0,3 g bringt das Mittel viele Fälle von Ischias in wenigen Tagen zum Schwinden. Ebensogut wirkt es bei den *gastrischen Krisen* und *lanzinierenden Schmerzen der Tabiker.*

Dr. P. Bodoni (Ref.: Semaine Médicale, Februar 1899, No. 7) weist auf die bemerkenswert beruhigende Wirkung hin, die Methylenblau bei *Psychosen* ausübt. *Intramuskuläre Injektionen* genügen manchmal, um auf mehrere Tage den maniakalisch aufgeregten Kranken Ruhe zu verschaffen.

Dr. Berlioz (Gazette Médicale Belge, 4. September 1902) gibt eine Zusammenstellung der Affektionen, bei denen sich das Methylenblau bewährt hat. Bei *Ischias* werden häufig gerade die schweren Fälle sehr gut beeinflußt. Klemperer hat in 27 Fällen nur 8mal keinen Erfolg gesehen. Ebenso günstig wirkt es häufig bei *Migräne.* – Bei den *lanzinierenden Schmerzen der Tabiker* muß man zu hohen Dosen greifen, um die Schmerzen zu lindern. – Auch bei *Diabetes* sind von einigen Autoren günstige Resultate beobachtet worden. – *Gelenkrheumatismus* heilt häufig sehr gut unter Methylenblau-

behandlung. — Eine spezifische Wirksamkeit entfaltet das Methylenblau bei *Malaria*, so daß es von manchen Autoren dem Chinin vorgezogen wird. Ferner ist es mit gutem Erfolge bei *Dysenterie*, besonders der tropischen, angewendet worden. In der Ophthalmiatrik hat es sich bei verschiedenen Formen von *Keratitis* und *Iritis* bewährt.

IV. Methylenum caeruleum medicinale „Hoechst" gegen Malaria.

Dr. P. Guttmann und Dr. P. Ehrlich (Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 39) haben zwei Fälle von *echter Malaria* durch interne Darreichung von Methylenblau geheilt. Zur Anwendung kam das Methylenblau medicinale in Dosen von 0,1 g in Kapseln, 5mal täglich in Zwischenräumen. Es empfiehlt sich, um etwaigen dysurischen Beschwerden vorzubeugen, geriebene Muskatnuß messerspitzenweise gleichzeitig nehmen zu lassen.

Dr. Kasem-Beck (Centralblatt für klinische Medizin 1893, No. 25) hat das Methylenblau in 30 Fällen von *Malaria* angewendet, wo andere Mittel erfolglos geblieben waren (Chinin, Antipyrin etc.). In zwei Fällen von Malaria larvata hörte die Neuralgie nach 2—3 Tagen auf und verschwand gänzlich. In den übrigen Fällen (intermittens, tertiana, quotidiana) verschwanden die Fieberanfälle ebenfalls schnell durch Methylenblau. — Auch bei *Rachendiphtherie* hat Verfasser das Methylenblau lokal mit gutem Erfolge in 14 Fällen angewendet.

Dr. W. Dabrowski (Gazeta Lekarska 1894, No. 14) hat 11 Fälle von *Malaria* mit Methylenblau behandelt; nur bei einem war der Erfolg nicht vollständig, die übrigen 10 wurden geheilt.

Dr. S. Riskin (Jeshenedelnik 1899, No. 48/49) wendet seit 3 Jahren bei *Malaria* mit sehr gutem Erfolge Methylenblau an. Er behandelte damit 208 Patienten und ist von der subkutanen Injektion zur Darreichung per os übergegangen. R. gibt 3mal täglich 0,1—0,2—0,3 g mit Pulv. Nuc. moschat., jedoch nie auf nüchternen Magen. Nur 6 von diesen Pa-

tienten wurden mit Methylenblau ohne Erfolg behandelt, bei den anderen verschwanden die Fieberanfälle nach 1—6 Tagen vollkommen, nach welcher Zeit die Darreichung noch weitere 5—6 Tage fortgesetzt wurde.

Dr. Tschistowitsch (Wratschebnaja Gazeta 1904, No. 43) hält Methylenblau nächst Chinin für das beste existierende Mittel gegen *Malaria*. *Er legt den größten Wert darauf, daß, um üble Neben- und Nachwirkungen zu verhindern, stets Methylenum caeruleum „Hoechst" verschrieben wird*, da jene niemals auf das Mittel selbst, sondern auf das Fabrikat zurückzuführen seien. Die gewöhnliche Dosis beträgt 0,1—0,3 pro die, niemals über 0,6 g. Die Medikation muß auch nach scheinbarer Heilung noch einige Zeit fortgesetzt werden, um Rezidive zu vermeiden.

Dr. Pérez Noguera (Revista de Medicina y Cirujica Prácticas 1905, Sept.) behandelte 22 *Malariafälle*, die sich *gegen Chinin und Arsen* ebenso wie gegen Luftveränderung *völlig refraktär* verhalten, mit Methylenblau. Sie wurden sämtlich nach Darreichung von 0,5—1,0 g pro die innerhalb 1—5 Tagen geheilt, ohne irgendwelche Nebenwirkung des Mittels zu zeigen.

V. Methylenum caeruleum „Hoechst" zu diagnostischen und physiologischen Zwecken.

Dr. R. L. Grünfeld (Zentralblatt für die gesamte Therapie 1904, No. 5) bringt in einem ausführlichen Referate eine Zusammenstellung der Methylenblaumethoden, die *zu diagnostischen Zwecken bei Nierenerkrankungen* benutzt wurden. Die gewöhnliche Art der Darreichung ist die subkutane oder intramuskuläre Injektion, 0,25—0,5 g Methylenblau in 5%iger wässeriger Lösung, worauf die Blase unmittelbar entleert wird. In der Norm zeigt sich nach ½ Stunde im Harn ein leichtes Kolorit, welches nach 1 Stunde vollkommen deutlich ist, zwischen der 4. und 5. Stunde seinen Höhepunkt erreicht und gegen die 35. bis 40. Stunde verschwindet. Auch per os, zu 0,1 g gereicht, geht die Ausscheidung in gleicher Weise vor sich; von diagnostischer Bedeutung ist der Anfangstermin der Elimination, resp. anderenfalls auch die Dauer derselben.

Dr. M. Fischer (Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 14) schreibt: „Die bekannte Eigenschaft des Methylenblau, bei oraler oder subkutaner Einverleibung den Urin blau zu färben, kann man bei den *Untersuchungen der Harnwege* als ein ebenso einfaches wie sicheres Hilfsmittel oft mit Erfolg benützen. Es erleichtert namentlich dem Anfänger ganz wesentlich die subtile Technik der *Cystoskopie*, es bewährt sich aber auch seiner bequemen Anwendungsweise halber bei differentialdiagnostisch schwierigen Fällen in der allgemeinen Praxis." Die Patienten erhalten in geeigneten Fällen ungefähr 2 Stunden vor der beabsichtigten Cystoskopie 0,5 g Methylenblau. Es bedarf alsdann wiederholter Kochsalzspülungen der Blase, um die zur Vornahme der Cystoskopie notwendige Flüssigkeitsfüllung farblos erscheinen zu lassen. Am hartnäckigsten haftet der Farbstoff natürlich an den Unebenheiten. Dort bleiben kleine Mengen zurück und diese differenzieren nun wirkungsvoll das cystoskopische Bild. Es treten dadurch *Fremdkörper, Ulzerationen und Tumoren* viel plastischer und leichter erkennbar hervor. Besonders schön kann man sich durch Methylenblau die Zottengeschwülste der Blase zur Anschauung bringen, deren feine dendritische Verästelungen wie injiziert in der Füllflüssigkeit flottieren. In einem Falle, wo die Anwendung der Cystoskopie nicht möglich war, konnte nach Eingabe von 0,5 g Methylenblau die Natur der bestehenden Cyste klargelegt werden, indem das Sekret die gleiche Farbenskala durchmachte wie der zur gleichen Zeit entleerte Urin. Es handelte sich eben um eine Hydronephrose. „In analoger Weise wird man der Diagnose näher kommen können bei den Fisteln unklarer Genese in der Lumbal- und der Inguinalgegend, welche wohl von Senkungen von der Wirbelsäule oder vom Becken aus herrühren können, deren reichliche, seröse Sekretion aber andererseits an einen renalen Ursprung denken läßt. Ebenso läßt sich Methylenblau innerlich zur topischen Diagnose schwer sichtbar zu machender Blasenscheidenfisteln anstatt der sonst empfohlenen Einspritzung gefärbter Flüssigkeiten in die Blase vorteilhaft anwenden."

Dr. Paul Th. Müller (Archiv für Hygiene 56. Band, Heft I u. II) *benutzt das Methylenblau zu Milchproben*, vermittelst deren man erkennen soll, *ob die Milch* noch für die Säuglingsernährung *brauchbar ist oder nicht.* In ein Arzneifläschchen von

10 bis 20 g Inhalt kommen ca. 10 g Milch, dazu 10 bis 15 Tropfen Methylenblau-Lösung (0,02 : 100) und darüber 1 ccm Öl. Das ganze wird in einen Topf mit Wasser von 40° gestellt, und von Zeit zu Zeit wird nachgesehen, ob die Methylenblau-Lösung noch blau, oder entfärbt ist. Milch, welche binnen einer Stunde wieder weiß geworden ist, ist als Säuglingsnahrung nicht zu verwenden.

R. Rosemann (Niederrheinische Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn, Sitzung vom 16. Mai 1904) berichtete über die *Ausscheidung des Methylenblau* und des indigoschwefelsauren Natrons. Das Methylenblau und das indigoschwefelsaure Natron werden nicht nur durch die *Nieren*, sondern auch auf anderm Wege, vor allem durch die *Leber*, aus dem Körper ausgeschieden. Unter besonderen Verhältnissen kommen auch die *Speicheldrüsen*, sogar die *Lungen* in Betracht. Es besteht also ein wesentlicher Unterschied zwischen diesen Farbstoffen und spezifischen Harnbestandteilen, wie z. B. Harnstoff, die in größeren Mengen normalerweise nur durch die Nieren zur Ausscheidung gebracht werden.

Literaturauszug über Methylenblau.

Ehrlich und Leppmann, Über schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, No. 23.

Stilling, Anilinfarbstoffe als Antiseptika und ihre Anwendung in der Praxis. Straßburg 1890.

Guttmann und Ehrlich, Über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 39.

Boinet und Trintignan, Du bleu de méthylène dans l'impaludisme et la blennorrhagie. Bulletin Médical 1892, pag. 923.

Schindler, Die Methylenblaubehandlung der Neuralgien. Inaugural-Dissertation. Breslau 1892.

Netschajeff, Methylenblau bei Morbus Brighti. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 20.

Kasem-Beck, Über die Behandlung der Malaria mit Methylenblau und dessen lokale Anwendung bei Diphtheritis. Centralblatt für klinische Medizin 1893, No. 25.

d'Aulnay, Die Behandlung der Vaginitis blennorrhagica mit Methylenblau. Bulletin Général de Thérapeutique 1893, No. 18, pag. 396.

Dabrowski, Weitere Beobachtungen über die Wirkung des Methylenblau bei Malaria. Gazeta Lekarska 1894, No. 14.

Althen, De l'emploi du bleu de méthylène dans les affections inflammatoires des organes génitaux de la femme. Revue des Maladies des Femmes 1894, pag. 369.

Boinet, Bulletin Médical 1894, pag. 910.

Lageol et Fieux, De l'emploi du bleu de méthylène en obstétrique et en gynécologie. Journal de Médecine de Bordeaux XXIV, 1894, pag. 496.

Pilliet, Société de Biologie 1894.

Kostucrin, Methylenblau bei Noma. Wratsch 1894, No. 32. (Ref.: British Medical Journal, 27. October 1894.)

Lemaine, Über Methylenblau. Progrès Médical, 4 mai 1895. (Ref.: Berliner klinische Wochenschrift 1895, No. 19.)

Madden, Pathologie und Therapie des Pruritus und anderer hyperästhetischer Zustände der Vulva und Vagina. British Medical Journal, 19. January 1895. (Ref.: Therapeutische Monatshefte 1895, No. 7.)

Lemoine, Über die schmerzstillende Wirkung des Methylenblau. Progrès Médical 1895, No. 18. (Ref.: Therapeutische Monatshefte 1895, No. 11.)

Robinson, Methylenblau bei Urethritis. New-York Medical Journal, 3. August 1895.

Héron de Villefosse, Le bleu de méthylène. Inaugural-Dissertation, Paris 1896—1897.

Bodoni, Le bleu de méthylène comme calmant chez les aliénés. (Ref.: La Semaine Médicale, février 1899, No. 7.)

Riskin, Das Methylenblau bei Malaria. Jeshenedelnik 1899, No. 48/49. (Ref.: Therapie der Gegenwart 1900, Heft 3.)

Castaigne, Inaugural-Dissertation, Paris 1899—1900.

Chaleix-Vivie et Kohler, Technique nouvelle de l'emploi du bleu de méthylène chimiquement pur dans le traitement des métrites. Semaine Gynécologique 1900, No. 41 et 42.

Gaudier, Emploi du bleu de méthylène dans le traitement des otites moyennes suppurées chroniques. Echo Médical du Nord, 12 octobre 1901.

Sueur, Du bleu de méthylène chimiquement pur en poudre dans le traitement des métrites. Inaugural-Dissertation, Paris, 28 mars 1901.

Berlioz, L'emploi thérapeutique du bleu de méthylène. Dauphiné Médical. (Ref.: Gazette Médicale Belge, 4 septembre 1902, No. 49.)

Davis, Emploi du bleu de méthylène dans les opérations pour trajets fistuleux. Semaine Médicale 1902, pag. 335.

Cecchetelli-Ippoliti, Effets favorables du bleu de méthylène dans l'entéro-colite mucomembraneuse. Gazzetta degli Ospedali, 14. Dicembre 1902.

Rénon et Géraudel, Le bleu de méthylène dans le traitement des ulcérations des tuberculeux. Société de Thérapeutique. Paris, 28 janvier 1903. (Ref.: Gazette des Hôpitaux 1903, No. 23.)

Horescu, Der Ureterenkatheterismus in Verbindung mit Methylenblau zur Feststellung der Funktionstüchtigkeit jeder Niere. (Ref.: Der Frauenarzt 1903, Heft 4, pag. 175—176.)

Rénon, Das Methylenblau bei der Behandlung der Enteritis der Tuberkulösen. Société de Thérapeutique, Paris, 13 et 17 mai 1903.

Biarlobrzeski, Über die Anwendung des Methylenblau bei Affektionen der Harnwege. Gazeta Lekarska 1903, No. 11.

Combemale et Maguin, Le bleu de méthylène dans les diarrhées. Echo Médical du Nord 1903, VII, No. 40.

Mühlens, Über angebliche Ersatzmittel für Chinin bei der Malariabehandlung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 35.

Horovitz, Methylenblau in Fällen von subakuter Cystitis gonorrhoica. Polatscheks therapeutische Leistungen 1903, pag. 118.

Nanverts, Über die Behandlung tuberkulöser Abszesse mit Methylenblau. Wiener klinisch-therapeutische Wochenschrift 1904 vom 24. April.

Painblan et Taconnet, Le bleu de méthylène dans le traitement de l'ophthalmie variolique. Echo Médical du Nord 1904, pag. 260.

Viollet, Efficacité du traitement de la laryngite tuberculeuse; emploi de médicaments nouveaux. Anesthésine, adrénaline, bleu de méthylène. Gazette des Hôpitaux 1904, No. 23.

Fischer, Über den Gebrauch des Methylenblau zur Diagnose der Erkrankungen der Harnwege. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 14.

Grünfeld, Die funktionelle Nierendiagnostik. Zentralblatt für die gesamte Therapie 1904, Heft 5.

Rosemann, Über die Ausscheidung des Methylenblaus und des indigoschwefelsauren Natrons. Vortrag in der Niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn, Sitzung vom 16. Mai 1904.

Tschistowitsch, Malariafall mit Idiosynkrasie gegen Chinin. Wratschebnaja Gazeta 1904, No. 43.

Smidt, Über die Fähigkeit der Milch, Methylenblau zu reduzieren. Hygienische Rundschau 1904, No. 23.

Noguera, Behandlung rebellischer Malariaformen mit Methylenblau. Revista de Medicina y Cirujía Prácticas, 7. sept. 1905.

Müller, Die Reduktionsprobe, ein Mittel zur Beurteilung des Frischzustandes der Milch. Archiv für Hygiene 1906, Heft 1 und 2.

Rolleston, Die Russosche Methylenblaureaktion bei Typhus abdominalis. Report of the Metropolitan Asylum Board 1906.

Hébert et Lamoureux, Methylenblau gegen Merkurialstomatitis. Semaine Médicale, 5 déc. 1906.

Jacobi, Anwendung des Methylenblau bei Karzinomen innerer Organe. Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1907, No. 1.

Nagelschmidt, Über Methylenblau. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1907, Heft IV.

Dreuch, Du bleu de méthylène comme topique des bouts de seins. Gazette Médicale de Paris, 15 octobre 1907.

Bukojemsky, Das Methylenblau bei weiblicher Gonorrhoe. Russki Wratsch 1907. (Ref.: Wiener medizinische Presse 1907, No. 47.)

Thorel, Methylenblaupaste, Presse Médicale, 23 mai 1908, pag. 338. (Ref.: Medizinische Klinik 1908, No. 27.)

Migraeninum „Hoechst“

(Migränin)
(Antipyrinum coffeino-citricum).

Migränin ist ein aus Antipyrin, Zitronensäure und Koffein zusammengesetztes Mittel. Die gute Einwirkung des Koffeins auf verschiedene Formen der Migräne und des Kopfschmerzes ist ja längst bekannt, und aus diesem Grunde empfahl Overlach die Anwendung des Migränins. Seine günstigen Ergebnisse wurden von vielen Seiten bestätigt.

Darstellung. Migränin entsteht durch Vereinigung von zitronensaurem Koffein und Antipyrin.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, kristallinisches, in 2 Teilen Wasser mit saurer Reaktion lösliches Pulver. Löslich auch in Weingeist. Schmelzpunkt unscharf zwischen 105–110°.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung des Migränins rötet blaues Lackmuspapier und gibt mit Natriumnitritlösung eine Grünfärbung.

Bleiazetat ruft in einer Lösung von Migränin einen weißen Niederschlag hervor.

1 g Migränin wird in 5 ccm Wasser gelöst, die Lösung mit einigen Tropfen Salzsäure angesäuert und mit 2 g Formaldehydlösung versetzt. Nach halbstündigem Erhitzen im Wasserbade wird die Flüssigkeit mit Ammoniak schwach übersättigt und das ausgeschiedene Methylendiantipyrin abfiltriert. Das Filtrat wird nach dem Ansäuern mit Salzsäure mit Chloroform ausgeschüttelt. Nach dem Verdunsten des Chloroforms verbleibt ein weißer Rückstand, welcher, mit etwas Chlorwasser eingedampft, durch Ammoniakdämpfe purpurrot gefärbt wird.

Prüfung. Die Lösungen des Migränins in Wasser und in Weingeist sollen klar und farblos sein; ebenso soll sich 1 g ohne Färbung sowohl in 2 ccm konzentrierter Schwefelsäure, als auch in 2 ccm offizineller Salpetersäure, und in 5 ccm Ammoniakflüssigkeit lösen.

Die wässerige Lösung (1 : 10) darf durch Silbernitratlösung nicht verändert werden.

Auf Platinblech verbrannt soll 0,1 g Migränin keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Bestimmung des Antipyrins. 1,1 g Migränin werden in Wasser gelöst und zu 100 ccm aufgefüllt. 20 ccm dieser Lösung versetzt man mit 20 ccm alkoholischer Quecksilberchloridlösung und läßt aus einer Bürette alkoholische Jodlösung so lange zufließen, bis eben eine bleibende Gelbfärbung auftritt. Die Jodlösung wird zuvor gegen 20 ccm einer 1%igen Lösung von reinem Antipyrin in gleicher Weise eingestellt. 20 ccm der Migräninlösung sollen soviel Jodlösung verbrauchen, als 0,2 g reinem Antipyrin entspricht.

Pharmakologisches. Migränin „Hoechst" zeigt in seiner Wirkung die Eigenschaften der Komponenten, aus denen es zusammengesetzt ist; es erniedrigt die Fiebertemperatur und unterstützt zugleich die Herzaktion. Seine antineuralgische Wirksamkeit ist besonders in den Fällen sehr ausgeprägt, bei denen erfahrungsgemäß das Koffein mit gutem Erfolge angewendet wird.

Indikationen. Bei schwersten Fällen der Migräne, bei den Kopfschmerzen der Alkohol-, Nikotin- und Morphiumvergiftung, bei Neurasthenie, Influenza usw. Ferner infolge seines Koffeingehalts bei drohendem Kollaps als Analeptikum.

Dosierung. Als beste Darreichungsform hat sich nach Overlach und anderen Klinikern die 1–2malige Gabe von 1,1 g erwiesen. Bequemste Dosierungsform: Migränin-Tabletten in Originalpackung.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Migränin „Hoechst" 1,1 D. tal. dos. Nr. X. S. Täglich 1–2 Pulver zu nehmen (Overlach).	Kopfschmerz verschiedener Art und Ursache. Neurasthenie. Neuralgie. Influenza, drohender Kollaps.	Rp. (3) Tabl. Migränin „Hoechst" cont. . . . . 0,37 Nr. XXI (Originalpackung.) S. Bei Bedarf 3 Tabletten auf einmal zu nehmen.	Kopfschmerz verschiedener Art u. Ursache. Neurasthenie, Neuralgie, Influenza, drohender Kollaps.
Rp. (2) Tabl. Migränin „Hoechst" cont. . . . . 1,1 Nr. V. (Originalpackung.) S. Täglich 1–2 Tabletten zu nehmen.			

Klinisches.

Ober-Medizinalrat Dr. Overlach (Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 47) hat das Migränin 5 Jahre lang in seiner Praxis erprobt und fand, daß es sowohl bei Darreichung vor Beginn des Migräne-Anfalles, als auch während des Verlaufes desselben die gleich vollkommene Wirkung erzielt; die Kranken sind bald von dem heftigen Kopfschmerz

befreit. Das Mittel bewirkt aber auch, daß die Zahl der Anfälle abnimmt. — Ebensogut wie bei Migräne wirkt das Migränin auch bei Kopfschmerzen aus anderer Ursache, so bei den heftigen Schmerzen, die *Influenzakranke* im Hinterkopfe spüren, bei den Kopfschmerzen der *Alkohol-, Nikotin- und Morphinvergiftung.*

Dr. Bernheim (Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, No. 22) schreibt: „In dem von Overlach angegebenen Migränin fand ich ein Mittel, das alle in diese Art fallenden Mittel weit übertrifft; ich kann dasselbe allen Kollegen auf das angelegentlichste empfehlen." Er hat das Migränin u. a. bei einem Patienten mit schwerem Herzfehler mit ausgezeichneter Wirkung verordnet; auch in einem Falle von *schmerzhaften nächtlichen Erektionen eines Gonorrhoischen* verschaffte Migränin dem Kranken besser Schlaf als Morphin. — Verfasser legt ebenso wie Overlach besonderen Wert auf die Innehaltung der Dosis von 1,1 g.

Dr. J. Weiß (Wiener medizinische Blätter 1894, No. 40 u. 41) berichtet aus der medizinischen Abteilung des Prof. Drasche über zahlreiche mit Migränin behandelte Fälle von *Kopfschmerz* der verschiedensten Art. Das Mittel wirkte bei typischen Migräneanfällen entschieden günstig. Ebenso bezeichnet Verfasser die Wirkung als absolut sicher bei Kopfschmerzen, die durch *Exzesse (Alkohol usw.)* hervorgerufen sind. Aber auch *symptomatische Kopfschmerzen* bei vielen Krankheiten werden durch Migränin rasch behoben. So wird der *Kopfschmerz bei Morbus Brighti*, ebenso der bei *Herzaffektionen* schnell beseitigt. Verfasser schließt: „Das Migränin leistet zur symptomatischen Bekämpfung des Kopfschmerzes ganz vortreffliche Dienste und ist darum wert, in unseren Arzneischatz aufgenommen zu werden."

Dr. Hugo Liebig (Hamburgische Hausfrauenzeitung 1894, No. 185) schreibt über das Migränin: „. . . Erst in jüngster Zeit ist man glücklicher gewesen und hat ein Mittel ausfindig gemacht, dessen Erfolge in der Tat so aufsehenerregend sind, daß die Annahme, in diesem Mittel endlich das Spezifikum gegen *Migräne* erlangt zu haben, ganz und gar als vollberechtigt erscheint. Es ist dies das von Herrn Dr. Overlach entdeckte Migränin . . . Es ist in der Tat aufs höchste überraschend,

wenn man wahrnimmt, wie eine einmalige Dosis Migränin in der Stärke von 1,1 g binnen kurzem den rasendsten Kopfschmerz der Kranken zum Stillstand bringt, auch bald die übrigen Symptome schwinden läßt, wie das Migränin, wenn vom Patienten rechtzeitig bei den ersten Symptomen der Affektion genommen, den Schmerzausbruch überhaupt niemals mehr in Erscheinung treten läßt, wie es selbst in den Fällen, wo das Leiden schon jahrelang bestanden hat und allen sonstigen Mitteln Trotz bot, wie es selbst da nur ein einziges Mal erforderlich ist, die milde Mitteldosis von 1,1 g zu verabfolgen, um den Qualen ein schnelles Ende zu bereiten, das Allgemeinbefinden wieder ins Normale zurückzuleiten. Die in langjähriger Praxis erfolgten Versuche haben zur Evidenz gezeigt, daß das Migränin auch gegenüber dem auf *neurasthenischen Zuständen basierenden Kopfschmerz* nicht nur seine schmerzlindernde Wirkung ausübt, den Schmerzanfall ausgezeichnet kupiert, sondern daß es auch diesen gegenüber als ein um so indizierteres Mittel zu betrachten ist, als es nicht die schädlichen Nebenwirkungen anderer Antineuralgika zeigt. — Nicht minder wirkungsvoll ist das Migränin auch bei dem im Gefolge der Influenza auftretenden Kopfschmerz; es ist hier als ein unbedingt besser zweckentsprechendes Mittel als Antifebrin und salizylsaures Natron anzusehen."

Oberstabsarzt a. D. Dr. Bauernstein (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1894, No. 35) hat das Migränin in der von Overlach angegebenen Dosis von 1,1 g an sich selbst, bei Kollegen und anderen Patienten erprobt. Der Erfolg war stets bei allen Formen von *Kopfschmerzen* und *Neuralgien* ein ausgezeichnet guter. Er schließt seine Arbeit mit den Worten: „Viele Kollegen und Laien preisen gleich mir das von dem Herrn Medizinalrat Dr. Overlach jetzt dem Arzneischatze zugeführte Migränin, und ich selbst erfülle eine Dankespflicht durch vorstehende Mitteilungen, die ich nach der auf Erfahrung beruhenden Überzeugung: Quem capitis doloribus affectum alia remedia non sanaverunt, sanabit Migränin Dr. Overlach, verfaßt habe."

Geh. Medizinalrat Prof. Dr. Ewald (Berliner klinische Wochenschrift 1894, No. 21) schreibt über das Migränin „Hoechst": „Ich habe die Vorschrift Overlachs zunächst befolgt und muß allerdings gestehen, daß ich von der Wirkung des

Migränins geradezu überrascht gewesen bin. Fast ausnahmslos wurde jeder *Migräneanfall* damit kupiert und zwar nicht nur bei einer erstmaligen oder zweiten Anwendung, das kommt bekanntlich immer vor, sobald ein neues Mittel gegen Migräne angewendet wird, sondern bei oft wiederholtem Gebrauche. Und noch mehr! Während so häufig der Anfall durch eine Dosis von Antipyrin oder Phenazetin oder Pasta Guarana usw. zwar auf 24 oder 48 Stunden zurückgedrängt wird, dann aber desto stärker ausbricht, ist mir gerade vom Migränin gerühmt worden, und ich selbst habe es beobachtet, daß der beginnende Anfall wirklich erstickt wurde und erst nach Ablauf der gewöhnlichen Zeit wiederkehrte. Da ich das Migränin jetzt oftmals, z. T. auch meinen nächsten Familienangehörigen, mit wirklich gutem Erfolge gegeben habe, nachdem mich alle anderen Mittel im Stich gelassen hatten, sei es gestattet, dies auch öffentlich auszusprechen."

Dr. Schumann (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1896, No. 7) wendet das Migränin seit seinem Erscheinen in den verschiedensten Verhältnissen an und erzielte damit ausnahmslos gute Erfolge, ohne aber jemals einen Nachteil eintreten zu sehen. Wenn bisher in ärztlichen Journalen von berufener Seite so selten auf die ausgezeichnete Wirkung dieses Mittels hingewiesen worden ist, so mag das allein seinen Grund darin haben, daß man die Wirkung allseitig als bekannt voraussetzt. Autor, der selbst kein Arzneischwärmer ist, sondern sich mehr den Bahnen der Hydrotherapie zuwendet, hat die segensreiche Wirkung des Migränins am eigenen Körper kennen gelernt, da er jahrelang von schweren Kopfschmerzen geplagt wurde, die ihn an den betreffenden Tagen unfähig machten, seine Praxis auszuüben. Mit Migränin gelang es ihm, dem Übel sicher entgegenzutreten. „Insbesondere erwies sich mir das Mittel fast als unfehlbar bei Migräne und zwar in gleicher Weise bei der durch *halbseitigen tonischen Krampf der Kopfgefäße erzeugten Hemicrania angiospastica*, wie auch bei der durch halbseitige Erweiterung der Kopfgefäße veranlaßten *Hemicrania angioparalytica*, die beide ja freilich in praxi als reine Typen wohl selten beobachtet werden und häufig aus einer Form in die andere übergehen. Abgesehen von der alsbaldigen völligen Unterdrückung des Anfalles, tritt bei gleichmäßigem Gebrauche eine bedeutende *Verminderung der Häufigkeit and Schwere der*

Anfälle ein. Unter anderem hat mir das Mittel recht gute Dienste geleistet bei Gelegenheit der letzten *Influenza-Epidemie*. In allen den Fällen von Influenza nämlich, bei welchen die Kopfschmerzen prävalierten, und das waren nicht wenige, ist es mir als fast unentbehrlich erschienen. Wenn ich nun endlich zum Schluß noch erinnere an die sichere Wirkung dieses eigenartig zusammengesetzten Mittels gegen die *Folgen allzureichlichen Genusses alkoholartiger Getränke, vulgo gegen Katzenjammer*, so habe ich im allgemeinen wohl den Wert dieses vorzüglichen Präparates dargetan und der Pflicht der Dankbarkeit genügt, die ich demselben für die Erfolge am eigenen Körper schulde. In der Hand des Arztes ist es als symptomatisch wirkendes Mittel nicht hoch genug zu schätzen."

Dr. **Wilhelm Möller** (Wiener klinische Rundschau 1897, No. 16) berichtet über mehrere Fälle von *Neuralgien*, die durch Migränin beseitigt wurden. Bei der einen Patientin mit seit 5 Jahren bestehender Neuralgie des I. Astes des Trigeminus genügten einige Gramm Migränin, um den Schmerz dauernd zu beseitigen. Ebensogut wirkte es auch bei einer *Neuralgie des III. Astes*, einer *Neuralgia occipitalis* und in einem Falle von *Ischias*.

Literaturauszug über Migränin „Hoechst".

Overlach, Migränin als Mittel bei den schwersten Fällen von Migräne. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 47.

Bernheim, Migränin bei verschiedenen Affektionen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, No. 22.

Weiß, Über den therapeutischen Wert des Migränin. Wiener medizinische Blätter 1894, No. 40 u. 41.

Liebig, Die Migräne und ihre Bekämpfung mittelst des Migränins. Hamburgische Hausfrauenzeitung 1894, No. 155.

Bauernstein, Über Migränin (Dr. Overlach). Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1894, No. 35.

Ewald, Das Migränin-Overlach. Berliner klinische Wochenschrift 1894, No. 21.

Schumann, Zur Wirkung des Migränin. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1896, No. 7.

Möller, Migränin bei Neuralgien. Wiener klinische Rundschau 1897, No. 16.

Naphtolum „Hoechst“

(β-Naphtol).

$C_{10}H_7 \cdot OH$

Wir bringen das β-Naphtol in 2 Formen in den Handel, die hinsichtlich ihrer chemischen und pharmakologischen Eigenschaften völlig identisch miteinander sind:

a) als β-Naphtol. resubl. pur., in Gestalt farbloser, seidenglänzender Kristallblättchen oder Schuppen;

b) als β-Naphtol. cryst. pur., welches ein weißes, kristallinisches Pulver darstellt.

Schmelzpunkt beider ist 122—123°, der Siedepunkt 286°.

Eigenschaften und Prüfungen. Beide Präparate sollen den vom D. A. B. gestellten Anforderungen entsprechen.

Anwendung und Dosierung. β-Naphtol wirkt antiseptisch und wird fast nur zum äußerlichen Gebrauche verwendet.

β-Naphtol findet gegen *Hautkrankheiten* eine ausgedehnte Anwendung in Form von 3—10%igen Salben oder Ölen und in weingeistiger Lösung von 2—10%, besonders bei Krätze (10%ig) und an Stelle von Teerpräparaten, ferner zu Haarwässern in schwächerer Lösung von 0,2—1%, in 5%igen Pudern oder alkoholischen Waschungen gegen das Schwitzen der Achselhöhlen und gegen Handschweiß.

Natrium phenylpropiolicum „Hoechst“

(Phenylpropiolsaures Natrium in 25 %iger wässeriger Lösung)

$C_6H_5 \cdot C : C \cdot COONa.$

Die Therapie der Tuberkulose ist eines derjenigen Probleme, die zu erforschen zu den vornehmsten Aufgaben der Kulturmenschheit zählt, denn abgesehen von den chirurgischen Methoden fehlt uns auch heute noch ein sicherer Weg zur Heilung jener größten Volkskrankheit, gegen die man ein Spezifikum bisher nicht hat finden können. Zu denjenigen Mitteln, die bei leichten, noch nicht zu weit vorgeschrittenen Fällen relativ günstige Erfolge gezeitigt haben, zählt das Phenylpropiolsaure Natrium, dessen kurative Eigenschaften von Bulling erkannt und der Behandlung der Kehlkopf- und Lungentuberkulose in Gestalt von Inhalationen nutzbar gemacht worden sind.

Darstellung. Das Dibromid des Zimtsäureesters wird durch Kochen mit alkoholischem Kali zu Phenylpropiolsäure umgesetzt, und hieraus das Natriumsalz gebildet.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Klare Flüssigkeit von etwas scharfem Geschmack und neutraler oder nur schwach saurer Reaktion. 100 Teile der Lösung enthalten 25 Teile Phenylpropiolsaures Natrium.

Identitätsreaktionen. Wird 1 ccm konzentrierte Schwefelsäure mit 1 ccm einer Lösung von Phenylpropiolsaurem Natrium überschichtet, so entsteht an der Berührungsfläche der beiden Flüssigkeiten ein brauner Ring. Beim Mischen und nachherigen Erwärmen färbt sich das Gemisch erst braun, dann grün unter Gasentwickelung und Abscheidung öliger Tropfen; gleichzeitig tritt Bittermandelölgeruch auf.

Die durch verdünnte Salzsäure aus der Lösung des Phenylpropiolsauren Natriums abgeschiedene freie Phenylpropiolsäure zeigt nach dem Auswaschen und Trocknen den Schmelzpunkt 136—137°. Erwärmt man die Phenylpropiolsäure mit verdünnter Schwefelsäure, so tritt Geruch nach Acetophenon auf.

Prüfung. Nach dem Verdünnen mit 4 Teilen Wasser soll die Lösung des Phenylpropiolsauren Natriums weder durch Baryumnitratlösung, noch durch Schwefelwasserstoffwasser verändert werden.

1 ccm der Lösung werde mit je 4 ccm Wasser und Weingeist versetzt; in dieser Lösung soll Ferrocyankalium nach dem Ansäuern mit Salzsäure höchstens eine schwach grünblaue Färbung hervorrufen; Silbernitratlösung

darf nach dem Ansäuern mit Salpetersäure höchstens eine opalisierende Trübung geben. Verdampft man 4 g der Lösung in einem dünnwandigen Porzellanschälchen auf dem Wasserbade zur Trockne und wägt den bei 100° bis zum konstanten Gewicht erhitzten Rückstand, so darf dieser nicht weniger als 1 g betragen.

Indikationen. Für die Anwendung des Phenylpropiolsauren Natriums kommen nach den gemachten Erfahrungen alle Fälle von Larynx- und Lungentuberkulose I. und II. Grades in Betracht. Selbst in ganz schweren Fällen fühlt der Kranke, auch wenn keine besondere objektive Besserung eintritt, schon nach wenigen Inhalationen eine ganz bedeutende, subjektive Erleichterung (Nachlassen der Atemnot, leichtes Abhusten usw.). Die Expektorationen waren nach einstimmiger Angabe der Patienten, auch solcher, bei welchen nach einer anderen Behandlung keine Besserung zu erzielen war, bedeutend erleichtert und nicht mehr so schmerzhaft wie vorher. Auch in bezug auf den Lungenbefund war nach Anwendung von Phenylpropiolsaurem Natrium eine deutlich erkennbare Besserung zu verzeichnen.

Das Medikament wird gut vertragen, und es treten, abgesehen von hier und da sich zeigenden Temperatursteigerungen, welche aber keineswegs eine Indikation zur Sistierung des Mittels bieten, weder Hämoptöen noch irgendwelche anderen, unangenehmen Zwischenfälle auf.

Das Phenylpropiolsaure Natrium kommt als 25%ige Lösung in Flaschen à 50, 100 und 500 g in den Handel, und ist auf jeder Flasche eine Tabelle zur Herstellung der in der Therapie gebräuchlichen 1, 2 und 3%igen Lösungen angebracht.

Dosierung. Der Patient kann täglich ein- bis zweimal inhalieren. Das hierbei zu verbrauchende Quantum soll jedesmal ca. 200 ccm der 1, 2, oder 3%igen Lösung betragen.

In der ersten Woche läßt man den Patienten eine 1%ige, in der zweiten Woche eine 2%ige, in der dritten Woche eine 3%ige Lösung des Phenylpropiolsauren Natriums inhalieren und bleibt alsdann bei letztgenannter Konzentration stehen.

Verordnung	Indikationen
Rp. Natr. phenylpropiolic. 10,0 (— 20,0 — 30,0) Aqu. dest. . . . . ad 1000,0 M.D.S. Zur Inhalation nach Vorschrift.	Lungen- und Kehlkopftuberkulose.

Klinisches.

Dr. Bulling (Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 17) entschloß sich als erster, die theoretischen Betrachtungen von Prof. Loew in Tokio-Komaba in praxi zu erforschen, nach der die bakterienhemmende Wirkung der Zimtsäure durch weitere Eliminierung von noch 2 H-Atomen gesteigert werden müsse.

$C_6H_5 - C_2H_4 - COOH$ Phenylpropionsäure
$C_6H_5 - CH = CH - COOH$ Zimtsäure
$C_6H_5 - C \equiv C - COOH$ Phenylpropiolsäure

Die von ihm skizzierten Fälle, die er einer Behandlung mit Inhalationen von Natrium phenylpropiolicum unterzog, zeigten einen so auffallenden Erfolg, daß die Anwendung dieses Mittels in allen nicht gerade hoffnungslosen Fällen von *Kehlkopf- und Lungentuberkulose* angewendet werden sollte.

Über den Modus der Inhalation und die Dosierung des Medikaments schreibt Autor folgendes: „Ich lasse zweimal täglich eine halbe Stunde lang inhalieren. Der Kranke legt sich das Mundstück des Zerstäubungsapparates auf die Zunge und atmet ruhig, gleichmäßig, ohne jegliche Anstrengung. Die Anfangstemperatur des Inhalationsspray ist 25° bis 30°, nach ein paar Minuten soll der Patient auf 42—43°, in Fällen, wo eine Neigung zu Hämoptoe sich mit einiger Sicherheit ausschließen läßt, auf 45° einstellen. Durch diese Inhalation des über Körpertemperatur erwärmten Sprays tritt eine passive Hyperämie der Schleimhäute des Respirationstraktus ein, Bier'sche Stauung, die ja zweifellos bakterizid wirkt und so die Wirkung des Phenylpropiolsauren Natriums zu steigern vermag. Die letzten paar Minuten (der halben Stunde) reduziert der Kranke die Temperatur des Spray wieder auf ca. 35°. Nach der Inhalation soll Patient sich ruhig verhalten, auch nicht sprechen, ca. eine Stunde lang.

Die Dosierung des Medikaments nahm ich so vor, daß ich die Inhalation mit ½%iger Lösung von Phenylpropiolsaurem Natrium beginnen ließ; von Woche zu Woche stieg ich um ½% bis zu 3%iger Lösung, bei der ich stehen blieb. Ein paarmal trat (bei Steigerung der Dosis) leichte Temperaturerhöhung, vermehrte Sekretion und geringe Ausbreitung des

Katarrhs in der Umgebung des Sitzes der Erkrankung auf, Erscheinungen, die der bekannten Tuberkulinreaktion aufs Haar glichen, aber rasch wieder verschwanden, ohne daß ich gezwungen wurde, die Dosis wieder herabzusetzen. Immerhin aber ist es ein Fingerzeig, diese nicht zu brüsk zu erhöhen. Andererseits aber ist es vielleicht nicht ausgeschlossen, auch stärkere als 3%ige Lösungen anzuwenden, um dadurch eine Beschleunigung der Heilung zu erstreben."

Idem (Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 36) beantwortet einige aus dem Kreise seiner Kollegen an ihn ergangene Fragen. Im Verlauf seiner weiteren Untersuchungen fand er, daß man die Inhalation sogleich mit einer 1%igen Lösung beginnen kann (zweimal täglich 200 g), deren Konzentration von Woche zu Woche um je ½ % bis zu 3% gesteigert wird. *Hämoptoe* bildet keine Kontraindikation. Patienten die hierzu neigen, vertragen selbst eine Temperatur von 45°, ohne daß sich Bluthusten einstellt.

Bullings Vermutung, daß das Phenylpropiolsaure Natrium vom Organismus absorbiert wird, bestätigt sich aus der qualitativen Harnanalyse.

Idem (Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 8) berichtet neuerdings über 50 Fälle von *Tuberkulose*, die mit diesen Inhalationen (von ½% wöchentlich steigend bis zur 3%igen Lösung) behandelt wurden, darunter 5 Fälle von *tuberkulösen Larynxgeschwüren*. In 4 Fällen waren nach Beendigung der acht- bis zehnwöchigen Kur die *Ulzera* geheilt, in einem Falle war der Geschwürsgrund mit schön aussehenden Granulationen bedeckt. Die Stimme war bei allen gebessert, die Schmerzempfindung behoben. Neben den Inhalationen machte Verfasser Pinselungen der Geschwüre mit 25%iger Lösung, welche nach 3 Monaten eine ganz ungeahnte, geradezu überraschende Besserung bewirkten.

Dr. Elkan und Dr. Wiesmüller (Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 18) erprobten auf Veranlassung von Dr. Bulling an 13 Patienten der Volksheilstätte bei Planegg (Chefarzt Dr. G. Krebs) Inhalationen mit Phenylpropiolsaurem Natrium. Es handelte sich um *die verschiedensten Stadien der Lungenphthise*, teilweise mit *Kehlkopferkrankung* kombiniert. Aus den Krankengeschichten ist ersichtlich, daß die erzielten Resultate im allgemeinen günstig zu nennen sind. Bemerkenswert ist, daß gerade bei den Patienten, die Gelegenheit hatten

zwei oder mehrere Monate zu inhalieren, sowohl das Rasseln als auch die Bazillen verschwanden. Die *Expektoration* war nach einstimmiger Angabe der Patienten bedeutend erleichtert und nicht mehr so schmerzhaft, wie vorher. Auch in bezug auf den Lungenbefund war bei den meisten eine mehr oder weniger deutlich erkennbare Besserung zu verzeichnen.

Dr. K. Bucher (Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1906, No. 5) ließ Phthisiker in der Heidelberger Klinik (Prof. Jurasz) mittels des Thermovariators von Bulling Phenylpropiolsaures Natrium in 1—2—3%iger Lösung inhalieren, täglich 200 g. Die Inhalationen wurden wenigstens 1—7 Monate, in einem Falle über 1 Jahr regelmäßig fortgesetzt. Der Erfolg war im wesentlichen ein günstiger, die Wirkung trat um so deutlicher ein, je länger die Inhalationen fortgesetzt wurden. „Wir sind um so mehr berechtigt, die günstigen Resultate bei einem Teil unserer Fälle lediglich der Inhalation zuzuschreiben, als diätetische Maßregeln, hygienische Vorschriften, kurz, alle jene wesentlichen Heilfaktoren der Lungenheilstätten und stationären Kliniken nur unvollkommen oder gar nicht in Anwendung kommen konnten. Wenn sich somit aus unseren Versuchen auch keine weitgehenden Schlüsse auf die Heilwirkung des Phenylpropiolsauren Natriums ziehen lassen, so mögen sie doch die bisherigen Erfahrungen bestätigen, nämlich, daß wir in dem Phenylpropiolat ein neues Inhalationsmittel besitzen, das an Wirkung den bisherigen in keiner Weise nachsteht und daher zur weiteren Erprobung entschieden empfohlen werden kann."

Dozent Dr. Jos. Císler (Časopis Lékařův Českých No. 27, 1908) gibt einen Überblick über die Behandlung der Tuberkulose, speziell jener des Larynx. Eine gewiß einfache und gute Methode ist die Inhalation, zumal durch Versuche von Heryng und anderen nachgewiesen worden ist, daß ein inhalierter Stoff selbst bis in die terminalen Bronchien und Lungenalveolen eindringen kann.

„Die günstig lautenden Berichte von Bulling, Elkan, Wiesmüller veranlaßten uns, in der laryngologischen Ambulanz der Klinik von Prof. Thomayer neun Fälle von *Kehlkopf- und Lungentuberkulose* der Behandlung mit Phenylpropiolsaurem Natrium zu unterwerfen. An der Richtigkeit der Diagnose bestand nicht der geringste Zweifel, bei allen Fällen konnten

im Sputum Tuberkelbazillen nachgewiesen werden. Die Methode von Bulling haben wir lediglich aus technischen Gründen dahin abgeändert, daß die Kranken zum Teil nur einmal täglich inhalierten, und daß ferner stets nur 100 ccm der Lösung beim Inhalieren verbraucht wurden."

„Unsere Erfahrungen über die Wirkung des Phenylpropiolsauren Natriums stimmen im wesentlichen mit den Angaben Bullings überein. Man sieht bei der Tendenz zur Heilung, daß sich das Geschwür reinigt, seine scharfen Ränder stumpf werden und mit der ganzen Geschwürsfläche eine Ebene bilden. Die infiltrierte und wahrscheinlich durch kollaterales Ödem durchtränkte Umgebung erreicht wieder ihre ursprüngliche Form, wie es am besten unser erster Fall illustriert. Manchmal wurde die Stimme infolge der Schleimhauthyperämie rauher, was aber mit der Zeit wieder verschwand. Bei höherer Konzentration des Arzneimittels beobachteten wir einige Male einen verstärkten Hustenreiz etc., der aber bald wieder verschwand. Wir waren daher nur selten gezwungen, einige Zeit die schwächere Konzentration wieder aufzunehmen. Andere unangenehme Erscheinungen konnten wir nicht beobachten."

„Daß unsere Erfolge nicht bloß therapeutischer Enthusiasmus sind beweist der Umstand, daß es sich erstens um sichere Fälle von Tuberkulose handelte, und zweitens, daß diese Fälle seit ihrer Aufnahme, also länger als drei Jahre hindurch, sowohl von uns als auch von dem Vorstand der Klinik, Prof. Thomayer, beobachtet wurden."

Literaturauszug über Phenylpropiolsaures Natrium „Hoechst".

Bulling, Inhalation von Phenylpropiolsaurem Natrium gegen Kehlkopf- und Lungentuberkulose. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 17 und No. 36; 1905 No. 8.

Elkan u. Wiesmüller, Über Inhalationsversuche mit phenylpropiolsaurem Natrium nach Dr. Bulling. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 18.

Bucher, Inhalationsversuche mit phenylpropiolsaurem Natrium nach Bulling. Monatsschrift für Ohrenheilkunde, 1906, No. 5.

Cisler, Zur Prognose und Therapie der Kehlkopftuberkulose. Časopis Lékařů Českých 1906, No. 27.

Novocainum

(Novocainchlorhydrat)
(Salzsaures p.-Amidobenzoyldiäthylaminoäthanol).

$$C_6H_4 \langle {NH_2 \atop CO_2 \cdot C_2H_4 \cdot N(C_2H_5)_2;\ HCl}$$

Seit mehreren Jahren beschäftigte sich eine ganze Reihe von Chemikern damit, chemische Substanzen herzustellen, die für die Lokalanästhesie Verwendung finden sollten. Diese Arbeiten führten nach vielen vergeblichen Versuchen zunächst zur Auffindung von therapeutisch brauchbaren aber unlöslichen Verbindungen, dem Orthoform und dem Anästhesin. Noch schwieriger gestaltete sich die weitere Aufgabe, ein in jeder Hinsicht einwandsfreies und leicht wasserlösliches Lokalanästhetikum, welches als vollkommener Ersatz für Kokain dienen konnte, zu finden. Freilich ist ja die Zahl der chemischen Körper, die die Schmerzleitung im Nerven zu unterbrechen vermögen, sehr groß, aber keiner der bisher gekannten war imstande, den gestellten Anforderungen, wie sie Professor Braun genau formuliert hat, zu genügen. Die gesuchte Verbindung mußte vor allem natürlich ebensogut anästhesieren wie Kokain, dabei aber relativ ungiftig sein. Weiterhin durfte sie absolut keine Reizwirkung, selbst nicht auf zarteste Gewebe, ausüben und mußte sich gut mit Suprarenin, der wirksamen Substanz der Nebennieren, kombinieren lassen; schließlich war auch die Forderung zu stellen, daß die Darstellungsweise des neuen Körpers einen billigen Preis verbürgte. Nach eingehender Prüfung mehrerer hundert Präparate fand sich in dem von Professor Einhorn, München, dargestellten Monochlorhydrat des p.-Amidobenzoyldiäthylaminoäthanol, welchem wir die Handelsbezeichnung Novocain beilegten, eine Substanz, die allen diesen Anforderungen in fast ideal zu nennender Weise entsprach. (Siehe auch das Vorwort zu Anästhesin.)

Darstellung. Novocain wird dargestellt, indem man auf den p.-Amidobenzoesäurechloräthylester Diäthylamin einwirken läßt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, farb- und geruchlose Kristalle, die mit Wasser leicht (1 + 1), schwerer mit Weingeist (1 : 30) klare und neutrale Lösungen geben und auf der Zunge eine vorübergehende Unempfindlichkeit hervorrufen. Schmelzpunkt 156°.

Identitätsreaktionen. Novocain zeigt die allgemeinen Alkaloidreaktionen; so ruft Quecksilberchloridlösung in der wässerigen Lösung einen weißen, Jodlösung einen braunen, Pikrinsäure einen gelben Niederschlag hervor. Alkalien erzeugen in derselben eine weiße Fällung, die in Weingeist und in Äther mit stark alkalischer Reaktion löslich ist. Silbernitratlösung gibt einen weißen, in Ammoniakflüssigkeit löslichen Niederschlag. Eine Mischung aus etwa gleichen Teilen Novocain und Quecksilberchlorür färbt sich beim Befeuchten mit verdünntem Weingeist, ähnlich wie Kokain, schwarz. Eine Lösung von 0,1 g Novocain in 5 ccm Wasser ruft nach Zusatz von 2 Tropfen verdünnter Salzsäure und 2 Tropfen Natriumnitritlösung in einer alkalischen β-Naphtollösung einen scharlachroten Niederschlag hervor. Mischt man eine Lösung von 0,1 g Novocain in 5 ccm Wasser und 3 Tropfen verdünnter Schwefelsäure mit 5 Tropfen Kaliumpermanganatlösung, so verschwindet die violette Farbe sofort. (Unterschied von Kokain.)

Prüfung. 0,1 g Novocain soll sich in je 1 ccm Schwefelsäure und Salpetersäure ohne Färbung auflösen. Schwefelwasserstoffwasser darf die Lösungen des Novocains nicht verändern. Die wässerige Lösung (1 : 10) muß farblos und klar sein und darf blaues Lackmuspapier nicht, oder nur eben bemerkbar röten.

Eine Lösung von 0,1 g Novocain in 1 ccm 7%iger Salzsäure und 5 ccm Wasser nach Gutzeit auf Arsen geprüft, darf innerhalb zwei Stunden keine Arsenreaktion geben.

0,1 g Novocain soll beim Verbrennen auf dem Platinblech keinen Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Die im pharmakologischen Institut der Universität Breslau von Privatdozent Dr. Joh. Biberfeld (Medizinische Klinik No. 48, 1905) ausgeführte Prüfung des Novocains ergab folgende Resultate. Das Mittel besitzt dieselbe Wirkung auf periphere sensible Nerven wie das Kokain; die 0,25%ige Lösung reicht vollkommen aus, um selbst dicke Nervenstämme, wie z. B. den Nervus ischiadicus in ca. 10 Minuten zu anästhesieren. Lokal angewandt, zeigt das Novocain gar keine Nebenwirkung; insbesondere treten keinerlei Reizerscheinungen auf, selbst dann nicht, wenn das Mittel in stark konzentrierten Lösungen oder gar in Substanz mit den zartesten Geweben, wie z. B. der Kornea in Berührung gebracht wird.

Die nach Resorption des Novocains beobachteten Allgemeinwirkungen sind kaum bemerkbar, weder die Zirkulation noch die Respiration werden beeinflußt. Die Herztätigkeit leidet nicht. So verursachen 0,15 bis 0,2 g, einem Kaninchen subkutan injiziert, fast gar keine Änderung der am Kymographion aufgeschriebenen Blutdrucks- und Atmungskurve.

Das Novocain ruft keine Veränderung der Pupillenweite, keine Akkomodationsstörung und keine Erhöhung des intraokularen Druckes hervor. Ebenso übt es keinerlei Einfluß auf die peripheren Gefäße aus.

Die Giftigkeit des Novocains ist äußerst gering und läßt sich durch den Vergleich der tödlichen Dosis mit der des Kokains und Stovains pro Kilogramm Körpergewicht bei verschiedenen Tierarten erkennen.

Tödliche Dosis pro Kilogramm Körpergewicht (subkutan):

	Kokain	Stovain	Novocain
Kaninchen . .	0,05—0,1 g	0,15—0,17 g	0,35—0,4 g
Hund	0,05—0,07 g	0,15 g	0,25 g (noch nicht tödlich)

Ähnlich liegt das Verhältnis nach eingehenden Versuchen bei Fröschen, Ratten und Katzen und zwar nicht nur bei subkutaner, sondern auch bei intravenöser Beibringung. Die Einspritzung von Novocain in den Rückenmarkskanal erwies ebenfalls die geringe Giftigkeit des Mittels. Bei dieser Art der Applikation beträgt die tödliche Dosis z. B. für Katzen vom Kokain 0,018 g, Stovain 0,025—0,05 g; vom Novocain waren 0,15 g noch nicht tödlich.

Aus diesen Versuchen ergibt sich, daß das Novocain bei jeder Art der Anwendung ca. 7 mal weniger giftig als Kokain und 3 mal weniger giftig als Stovain ist.

Man kann aber auf Grund der klinischen Erfahrung annehmen, daß das Novocain für den Menschen 10 mal weniger giftig als Kokain ist. Auch ist bis jetzt, trotz der sehr ausgedehnten Verwendung des Novocains, kein Fall von Idiosynkrasie gegen dieses Mittel beobachtet worden, während man bekanntlich beim Kokain nie ganz sicher ist, ob der betreffende Patient dieses Mittel verträgt. Als Maximaldosis des Novocains bei subkutaner Anwendung sind 0,5 g angegeben; sie liegt aber sicher bedeutend höher, denn subkutan sind selbst 2 g ohne Schaden injiziert worden.

Die pharmakologische und klinische Prüfung ergab ferner, daß Novocain die Wirkung des Suprarenins nicht nur nicht abschwächt, sondern sie im Gegenteil steigert, trotzdem es selbst keine Wirkung auf glatte Muskelfasern ausübt.

Dieses Verhalten des Novocains ist bemerkenswert, da durch die Arbeiten von Braun, Bier u. a. der Nachweis erbracht wurde, daß ein Zusatz von Suprarenin zu den Lösungen von Lokalanästheticis für ihre Wirkung von großer Bedeutung

ist. Es muß daher verlangt werden, daß jedes Mittel, welches als Ersatz des Kokains in Frage kommen soll, die Wirkung des Suprarenins zum mindesten nicht beeinträchtigt.

Da nun, wie gesagt, das Novocain die Wirkung des Suprarenins erhöht, so reichen meist ganz minimale Zusätze von Suprarenin zu den Novocainlösungen aus, um das Operationsfeld anämisch zu machen. Das Novocain wird seiner absoluten Reizlosigkeit wegen leicht von den Geweben resorbiert und bald vom Orte der Anwendung weggeführt. Es empfiehlt sich aus diesem Grunde den Novocainlösungen etwas Suprarenin zuzusetzen, falls keine Kontraindikation hiergegen besteht.

Indikationen und Dosierung. Für Novocain gelten im allgemeinen dieselben Indikationen wie für Kokain, doch kann man das Novocain wegen seiner Ungiftigkeit auch noch in Fällen anwenden, in denen man sich vor der Anwendung des Kokains scheut, z. B. bei Patienten mit schweren Herzfehlern, sehr heruntergekommenen und kränklichen Personen.

Zu Gewebsinjektionen in der Chirurgie bedient man sich am besten der von Braun angegebenen vier Novocain-Suprareninlösungen und zwar zur Infiltrationsanästhesie und Anästhesierung dicker Gewebeschichten der Lösungen I und II.

Lösung I: Novocain 0,25 + Physiologische Kochsalzlösung 100,0 + Solut. Suprarenin. 1:1000, 5 Tropfen.

Lösung II: Novocain 0,25 + Physiologische Kochsalzlösung 50,0 + Solut. Suprarenin. 1:1000, 5 Tropfen.

Lösung II, zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, gibt Lösung I.

Zur zentralen Anästhesierung von Leitungsbahnen und größeren Nervenstämmen dienen die Lösungen III und IV.

Lösung III: Novocain 0,1 + Physiologische Kochsalzlösung 10,0 + Solut. Suprarenin. 1:1000, 5 Tropfen.

Lösung IV: Novocain 0,1 + Physiologische Kochsalzlösung 5,0 + Solut. Suprarenin. 1:1000, 5 Tropfen.

Lösung IV, zur Hälfte mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt, gibt Lösung III.

Zur Medullaranästhesie werden nach den vorliegenden klinischen Erfahrungen 2—3 ccm einer 5%igen oder 1,25 bis 1,8 ccm einer 10%igen Novocainlösung angewandt; auf je 3 ccm der 5%igen oder auf je 2 ccm der 10%igen Novocainlösung sind 5 Tropfen der Solut. Suprarenin. 1:1000 (= 0,00025 g Suprarenin) zuzusetzen.

In der Augenheilkunde finden 2–5–10%ige Novocainlösungen Verwendung, welche keine Pupillenerweiterung herbeiführen. Wird eine solche gewünscht, so sind den Lösungen auf je 10 ccm 6–8 Tropfen der Solut. Suprarenin. 1:1000 zuzusetzen.

In der Oto-Rhino-Laryngologie werden zur Anästhesierung der Schleimhäute 5–10%ige, zur Anästhesierung des Larynx und Pharynx 10–20%ige Novocainlösungen angewandt, welchen gegebenenfalls pro 1 ccm 3 Tropfen der Solut. Suprarenin. 1:1000 zugesetzt werden.

In der Oto-Rhino-Laryngologie findet außerdem noch die Novocain-Base (Novocain. basicum), in Form von 10%igen Mandel- oder Olivenöllösungen, zu Inhalationen, Pinselungen, Einträuflungen usw. Anwendung.

In der Zahnheilkunde kommen 1–2–3%ige Novocainlösungen zur Anwendung, welchen zweckmäßig nur ganz minimale Mengen Suprarenin zuzusetzen sind. Für Extraktionen wendet man die 2%ige Novocainlösung an, der man pro 1 ccm 1–1½ Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000 zusetzt. Von dieser Lösung injiziert man ¾ ccm in die Schleimhaut an der Außenseite und ½ ccm in die Schleimhaut an der Innenseite der Alveole. Nach spätestens 5 Minuten ist die Anästhesie soweit fortgeschritten, daß die Extraktion schmerzlos vorgenommen werden kann.

Für Dentinanästhesie, zum Separieren, Abschleifen der Zähne, Wurzelspitzenresektion usw. reicht meistens eine 1%ige Lösung aus.

Bei locker sitzenden Wurzeln, zum Anpassen von Kronenringen und zur Anästhesierung der Schleimhäute genügt das Aufpinseln einer 10%igen reinen Novocainlösung.

In der Urologie empfiehlt es sich, den gebräuchlichen Silberlösungen 3% Novocain-Nitrat (Novocain. nitricum) als schmerzstillendes Mittel zuzusetzen.

Für die interne Medikation ist das Novocain wegen seiner geringen Giftigkeit dem Kokain vorzuziehen, und können Erwachsenen Dosen bis zu 0,5 g verabreicht werden.

Wir bringen das Novocain in folgenden Formen in den Handel, von denen wir besonders die Verwendung der sterilen, gebrauchsfertigen Novocain-Suprarenin-Tabletten empfehlen:

Novocain in Pulverform.

In Fläschchen à 1, 5, 10 und 25 g.

Novocain-Suprarenin-Tabletten A zur Infiltrationsanästhesie.

In Röhrchen à 10 Tabletten. Jede Tablette enthält 0,125 g Novocain + 0,00012 g Suprarenin

und gibt, in 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, eine 0,25%ige, in 25 ccm gelöst, eine 0,5%ige Lösung; diese, beziehungsweise noch weiter verdünnte Lösungen dienen nach Professor Braun zur Infiltrationsanästhesie und zur Anästhesierung dicker Gewebsschichten.

Novocain-Suprarenin-Tabletten B zur zentralen Leitungsanästhesie.

In Röhrchen à 10 Tabletten. Jede Tablette enthält 0,1 g Novocain + 0,00035 g Suprarenin

und gibt, in 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, eine 1%ige, in 5 ccm gelöst, eine 2%ige Lösung. Diese Lösungen dienen nach Professor Braun zur Anästhesierung von Leitungsbahnen und größeren Nervenstämmen.

Novocain-Suprarenin-Tabletten C zur Medullaranästhesie.

In Röhrchen à 20 Tabletten. Jede Tablette enthält 0,05 g Novocain + 0,000083 g Suprarenin.

3 Tabletten, gelöst in 3 ccm sterilisiertem, destilliertem Wasser, geben eine 5%ige, isotonische Lösung, von welcher 2 ccm = 0,1 g Novocain bei Operationen am Damm und an den Genitalien, 2,5 ccm = 0,125 g Novocain bei Operationen an den Beinen und in der Leistengegend, 2,5—3 ccm = 0,125—0,15 g Novocain bei Laparotomien angewandt werden.

Novocain-Tabletten D für zahnärztliche Zwecke.

In Röhrchen à 10 Tabletten. Jede Tablette enthält 0,2 g Novocain + 0,09 g Kochsalz

und gibt, in 10 ccm sterilisiertem, destilliertem Wasser gelöst, eine 2%ige Lösung, von welcher bei Zahnoperationen 1—5 ccm angewandt werden. Je nach dem Falle gibt man auf 5 ccm dieser Lösung 1—5 Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000 direkt vor dem Gebrauch zu.

Novocain-Suprarenin-Tabletten E für zahnärztliche Zwecke.

In Röhrchen à 20 Tabletten. Jede Tablette enthält 0,02 g Novocain + 0,000057 g Suprarenin

und gibt, in 1 oder 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, eine 2 resp. 1%ige Lösung.

Novocain-Tabletten F für zahnärztliche Zwecke.

In Röhrchen à 20 Tabletten. Jede Tablette enthält 0,05 g Novocain

und gibt, mit einer Tablette C in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung gelöst, eine 2%ige Novocain-Lösung, die in 1 ccm: Novocain 0,02 g, Suprarenin 0,0000166 g enthält.

Novocain-Suprarenin-Lösung A 0,5%ig zur Infiltrationsanästhesie.

In Fläschchen à 25 ccm. In je 25 ccm sind enthalten 0,125 g Novocain + 2½ Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000 + 0,225 g Kochsalz.

Diese Lösung entspricht der von Prof. Braun angegebenen Lösung II. Durch Verdünnen mit dem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung erhält man eine 0,25%ige Lösung (Braunsche Lösung I). Dieselben Lösungen lassen sich auch mit den Tabletten A herstellen.

Novocain-Suprarenin-Lösung B 2%ig zur zentralen Leitungsanästhesie.

In Ampullen à 5 ccm. In je 5 ccm sind enthalten 0,1 g Novocain + 7 Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000 + 0,045 g Kochsalz.

Diese Lösung entspricht der von Prof. Braun angegebenen Lösung IV. Durch Verdünnen mit dem gleichen Volumen physiologischer Kochsalzlösung erhält man eine 1%ige Lösung (Braunsche Lösung III). Zur Herstellung dieser Lösungen können auch die Tabletten B benutzt werden.

Novocain-Suprarenin-Lösung C 5%ig zur Medullaranästhesie.

In Ampullen à 3 ccm. In je 3 ccm sind enthalten 0,15 g Novocain + 5 Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000.

Diese Lösung entspricht derjenigen, welche mit Tabletten C erhalten wird (Anwendung und Dosierung siehe dort).

Novocain-Suprarenin-Lösung 10%ig zur Medullaranästhesie.

In Ampullen à 2 ccm. In je 2 ccm sind enthalten 0,2 g Novocain + 5 Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000 + 0,018 g Kochsalz.

Nach den auf der chirurg. Abteilung des Krankenhauses Moabit, Berlin, gemachten Erfahrungen sind von dieser Lösung 1,25—1,5—1,8 ccm, je nach der gewünschten Ausdehnung der Anästhesie, zwischen dem 2. und 3. Lendenwirbel zu injizieren.

Novocain-Suprarenin-Lösung E 2%ig für zahnärztliche Zwecke.

In Ampullen à 1 ccm. In je 1 ccm sind enthalten 0,02 g Novocain + 1¼ Tropfen Solut. Suprarenin. 1:1000 + 0,009 g Kochsalz.

Dieselbe Lösung erhält man durch Auflösen einer Tablette E in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung.

Wie schon erwähnt, sind die von uns in den Handel gebrachten Novocain-Suprarenin-Lösungen und -Tabletten gebrauchsfertig und steril.

Novocain-Lösungen können durch Kochen sterilisiert werden, ohne daß sie sich zersetzen oder an Wirksamkeit einbüßen. Reine Novocainlösungen, die durch wiederholtes Erhitzen einen Stich ins Gelbliche bekommen haben, dürfen unbeschadet ihrer Wirkung weiter benutzt werden; sie sind selbst dann noch absolut reizlos.

Ist den Novocain-Lösungen bereits Suprarenin zugesetzt, so dürfen sie nicht mehr, oder höchstens ganz kurze Zeit, aufgekocht werden, da die wirksame Substanz der Nebennieren durch länger anhaltendes Kochen an Wirksamkeit verliert. Derartige Lösungen dürfen auch nicht aufbewahrt werden, sondern sind baldmöglichst zu verbrauchen.

Mit Sodalösung sterilisierte Injektionsspritzen müssen, bevor man die Novocain-Lösungen einzieht, mit sterilem Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung wiederholt tüchtig ausgespritzt werden, da Soda das Novocain ausfällt. — Novocain ist billiger als Kokain und dessen Ersatzpräparate.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Tabl. Novocain-Suprarenin A Nr. X (Originalpackung) cont.: Novocain . . . . 0,125 Suprarenin . . . 0,00012 S. Eine Tablette n. Bedarf in 25 resp. 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen (Braun).	Infiltrationsanästhesie.	Rp. (3) Tabl. Novocain-Suprarenin B Nr. X (Originalpackung) cont.: Novocain . . . . 0,1 Suprarenin . . . 0,00025 S. Eine Tablette n. Bedarf in 5 resp. 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen (Braun).	Zentrale Leitungsanästhesie, Zahnextraktionen.
Rp. (2) Solut. Novocain-Suprarenin A 0,5% (Originalpackung) in Fläschchen à 25 ccm; cont.: Novocain . . . . 0,125 Suprarenin (1:1000) 2½ gutt. Natrii chlorat. . . 0,225 Aqu. dest. ster. ad 25,0 (Braun).		Rp. (4) Solut. Novocain-Suprarenin B 2% (Originalpackung) in Ampullen à 5 ccm; cont.: Novocain . . . . . . 0,1 Suprarenin (1:1000) 5 gutt. Natrii chlorat. . . 0,045 Aqu. dest. ster. ad 5,0 (Braun).	

Verordnung	Indikationen
Rp. ⑤ Tabl. Novocain.-Suprarenin. C Nr. XX (Originalpackung) cont.: Novocain. 0,05 Suprarenin. 0,000083 S. 1 Tabletten in 2 ccm dest. sterilis. Wasser zu lösen; 2 ccm dieser Lösung zur Medullaranästhesie bei Operationen am Damm und den Genitalien, 2,5 ccm bei Operationen an den Beinen und in der Leistengegend, 2,5—3 ccm bei Laparotomien.	Medullaranästhesie.
Rp. ⑥ Solut. Novocain.-Suprarenin. C 5% (Originalpackung) in Ampullen à 3 ccm: cont.: Novocain. . . . 0,15 Suprarenin. (1 : 1000) 5 gutt. Aqu. dest. steril. ad 3,0 S. wie vorstehend.	
Rp. ⑦ Solut. Novocain.-Suprarenin. 10% (Originalpackung) in Ampullen à 2 ccm: cont.: Novocain. . . . . 0,2 Suprarenin. (1 : 1000) 5 gutt. Natrii chlorat. . . 0,018 Aqu. dest. steril. ad 2,0 S. 1,25—1,5—1,8 ccm je nach gewünschter Ausdehnung der Anästhesie zu injizieren (Sonnenburg).	
Rp. ⑧ Tabl. Novocain. D Nr. X (Originalpackung) cont.: Novocain. . . . . 0,2 Natrii chlorat. . . . 0,09 S. Eine Tablette in 10 ccm dest. Wasser gelöst gibt eine 2% Novocain enthaltende physiologische Kochsalzlösung. ([illegible])	Zahnärztliche Praxis.
Rp. ⑨ Tabl. Novocain.-Suprarenin. E Nr. XX (Originalpackung) cont.: Novocain. . . . 0,02 Suprarenin. 0,000057 S. Eine Tablette n. Bedarf in 1 resp. 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen. Zu **Zahnextraktionen** sind ¾ ccm an der Außenseite und ¼ ccm an der Innenseite der Alveole zu injizieren.	Zahnärztliche Praxis.
Rp. ⑩ Solut. Novocain.-Suprarenin. E 2% (Originalpackung) in Ampullen à 1 ccm: cont.: Novocain. . . . . . 0,02 Suprarenin. (1 : 1000) 1½ gutt. Natrii chlorat. . . 0,009 Aqu. dest. steril. ad 1,0 S. Wie vorstehend.	Zahnärztliche Praxis.
Rp. ⑪ Tabl. Novocain. F Nr. XX (Originalpackung) cont.: Novocain. . . . 0,05 S. Eine Tablette F. und eine Tablette C. gelöst in 5 ccm physiol. Kochsalzlösung geben eine Lösung, die in 1 ccm: Novocain 0,02 und Suprarenin 0,000016 enthält.	Zahnärztliche Praxis.
Rp. ⑫ Acid. arsenicos. Novocain. Jodoform. . . . . āā 1,0 Solut. Chlorphenol. alcohol. 50% Glycerin. āā qu. sat., ut fiat pasta. S. Novocain-Arsenpaste (Fischer).	Schmerzloses Abtöten der Zahnnerven.
Rp. ⑬ Novocain. . 0,10 (—0,15) Strychnin. nitr. . . 0,001 Aqu. dest. steril. . 1,0 MDS. Novocain-Strychnin-Lösung ([illegible]).	Medullaranästhesie.

Verordnung	Indikationen
Rp. (14) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Novocain. 0,5 Aqu. dest. ad 10,0 MDS. 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung zum Eintraufeln in das Auge nach Vorschrift	Ophthalmologie.
Rp. (15) Novocain. 0,5–1,0 Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 10,0 MDS. **Augentropfen**; zu Händen des Arztes.	Ophthalmologie.
Rp. (16) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gtt. X Novocain. 0,5–1,0 Aqu. dest. sterili. ad 10,0 MDS. **Augentropfen**; zu Händen des Arztes.	Entfernung von Fremdkörpern, Kauterisation am Auge etc.
Rp. (17) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gutt. XX Novocain. 0,1 Zinc. sulfuric. 0,025 Aqu. dest. steril. 10,0 MDS. 2–4mal tägl. in das Auge einzuträufeln nach Vorschrift.	Als Adstringens bei chronischer und Diplobacillen-Konjunktivitis.
Rp. (18) Acid. boric. Novocain. āā 0,2 Solut. Suprarenin. hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Vaselin. americ. alb. ad 10,0 MDS. **Augensalbe**; 4 bis 5mal täglich nach Vorschrift in Nase und Auge einzureiben.	Heufieber.
Rp. (19) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Novocain. 0,4 Aqu. dest. ad 10,0 MDS. 3mal täglich in das Auge einzuträufeln.	Heufieber-Konjunktivitis.

Verordnung	Indikationen
Rp. (20) I. Vasenol. c. Hydrarg. salicyl. steril. (10%) 100,0 II. Novocain. 2,0–4,0 Solve in Aqu. dest. q. s. Misce I et II. DS. Gut umschütteln (Strauß).	Syphilis; zur schmerzlosen intramuskulären Quecksilberinjektion.
Rp. (21) Hydrarg. salicyl. 5,0 Novocain. basic. 0,5 Ol. Olivar. 30,0 MDS. Gut umschütteln (Saar).	(wie Rp. 20) Syphilis; zur schmerzlosen intramuskulären Quecksilberinjektion.
Rp. (22) Sublimat. 1,5 Aqu. dest. ad 50,0 Coque, refrigera, adde Novocain. 0,75 D. i. vitro fusco ampl. (Th. Mayer).	Syphilis; (zur schmerzlosen, intramuskulären Quecksilberinjektion). Diese Lösung entspricht in ihrer Wirkung einer 3%igen Sublimatlösung.
Rp. (23) Sublimat. 0,50 Aqu. dest. ad 50,0 Coque, refrigera, adde Novocain. 0,5 D. i. vitro fusco ampl. (Th. Mayer).	Syphilis; (zur schmerzlosen, intramuskulären Quecksilberinjektion). Diese Lösung entspricht in ihrer Wirkung einer 1%igen Sublimatlösung.
Rp. (24) Novocain. nitric. 1,0 Albargin 0,1 Aqu. dest. ad 100,0 MDS. Zu Injektionen in die Harnwege (Freemann).	Akute Gonorrhoe mit starken Entzündungserscheinungen; Blasenspülungen etc.
Rp. (25) Novocain. basic. 1,0 Ol. Amygd. dulc. 10,0 MDS. 10%iges Novocain-Öl.	Oto-, Rhino- und Laryngologie.

Novocainum basicum

(Novocainbase)

(p.-Amidobenzoyldiäthylaminoäthanol).

$$C_6H_4 < \begin{matrix} NH_2 \\ CO_2 \cdot C_2H_4 \cdot N \cdot (C_2H_5)_2 \end{matrix}$$

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, feinkörniges Kristallmehl, unlöslich in Wasser, leicht löslich in Weingeist, Äther, Benzol und warmen fetten Ölen. 1 Teil Novocainbase wird von 10 Teilen Oliven- oder Mandelöl bei gelindem Erwärmen leicht aufgenommen, ohne sich nach längerem Stehen wieder auszuscheiden. Schmelzpunkt 61—63°.

Identitätsreaktionen und Prüfung. Eine Lösung der Base in verdünnter Salzsäure zeigt dieselben Reaktionen wie die wässerige Novocainchlorhydratlösung, pag. 243. Die Base muß sich klar und ohne jeden Rückstand in Weingeist, Äther und Benzol lösen; ebenso müssen sich 0,5 g Base in 21,2 ccm Normal-Salzsäure vollständig auflösen.

Indikationen und Dosierung. Die Novocainbase hat die gleichen physiologischen Eigenschaften wie ihr salzsaures Salz. Sie wirkt ebenfalls absolut reizlos und zeigt keinerlei toxische Nebenerscheinungen. Das Hauptanwendungsgebiet für dieses Präparat ist die Oto-Rhino-Laryngologie und zwar in der Form von 10%igen Öllösungen zu Pinselungen, Einträufelungen und Inhalationen.

Rezepte siehe pag. 251, No. 21 u. 25.

Novocainum nitricum

(Novocainnitrat)

(Salpetersaures p.-Amidobenzoyldiäthylaminoäthanol).

$$C_6H_4 <\begin{matrix} NH_2 \\ CO_2 \cdot C_2H_4 \cdot N \cdot (C_2H_5)_2, HNO_3 \end{matrix}$$

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, farb- und geruchlose Kristalle, die in Wasser und Weingeist sehr leicht klare, farblose, neutral reagierende Lösungen geben und auf der Zunge eine vorübergehende Unempfindlichkeit hervorrufen. Schmelzpunkt 100—102°.

Identitätsreaktionen und Prüfung. Löst man 0,1 g Novocainnitrat in 1 ccm konzentrierter Schwefelsäure und überschichtet vorsichtig mit Ferrosulfatlösung, so entsteht an der Berührungsfläche eine braune Zone.

Ein Teil Novocainnitrat in 10 Teilen Wasser gelöst darf, mit Salpetersäure angesäuert, durch Silbernitratlösung nicht verändert werden.

Im übrigen entspreche eine wässerige Lösung des Novocainnitrates bezüglich der Identität und Reinheit allen Anforderungen, die an eine wässerige Novocainchlorhydratlösung gestellt werden.

Indikationen und Dosierung. Das Novocainnitrat deckt sich hinsichtlich seiner Wirkung vollkommen mit dem Chlorhydrat. Da letzteres mit Silbersalzen unverträglich ist, so findet das Nitrat ausgedehnte Anwendung in der Urologie, indem man es zu 3% den gebräuchlichen Silberlösungen zusetzt.

Rezepte siehe pag. 251, No. 24.

Klinisches.

I. Novocain zur Infiltrations-, zentralen Leitungs- und Venenanästhesie.

Prof. Dr. H. Braun, (Deutsche medizinische Wochenschrift No. 42, 1905) hat die neuerdings empfohlenen Lokalanästhetika wie Stovain, Novocain usw. daraufhin untersucht, inwieweit sie den von ihm genau aufgestellten Postulaten, denen ein Lokalanästhetikum entsprechen muß, genügen. Nach ihm muß ein solches Mittel, absolut und relativ, weniger toxisch sein als Kokain, darf nicht den geringsten Reiz auf die behandelten Gewebe ausüben, muß gut sterilisierbar und mit Suprarenin kombinierbar sein; für Spezialzwecke, z. B. Anästhesierung von Schleimhäuten, ist es auch notwendig, daß das Präparat leicht in die Gewebe eindringen kann. — Bei der Prüfung der Lokalanästhetika fand er, daß das Stovain relativ kaum weniger giftig als das Kokain ist. Es hat auch, wie schon von anderen Autoren berichtet worden war, eine sehr ausgesprochene Reizwirkung; 5%ige Lösungen verursachten schon Gangrän. Hiernach kommt Braun zu dem Schluß, daß das Stovain für alle Injektionen in die Gewebe, ebenso für die Ophthalmologie und Rhino-Laryngologie unbrauchbar ist, besonders da es auch die anämisierende Wirkung des Suprarenins fast ganz aufhebt. Auch andere von ihm untersuchte Lokalanästhetika haben sich infolge ihrer Reizwirkung ebensowenig wie Stovain zu Gewebsinjektionen geeignet. Dagegen ergaben ihm seine Selbstversuche mit Novocain so günstige Resultate, daß Braun seit längerer Zeit in dem ihm unterstellten Krankenhause das Kokain vollständig durch Novocain ersetzt hat. Seine Selbstversuche haben bewiesen, daß das Novocain ein „Anästhetikum von geradezu idealer Reizlosigkeit" sei. Ferner kommt noch hinzu, daß das Novocain die Suprareninanämie erhöht, so daß „bei der Kombination von Novocain und Suprarenin für die Lokalanästhesie überaus günstige Wechselbeziehungen der beiden Mittel zur Geltung kommen".

Die Lösungen, die Braun empfiehlt, sind folgende:

Lösung I. Novocain 0,25, Physiologische Kochsalzlösung 100,0, Suprareninlösung (1:1000) 5 Tropfen.

Lösung II. Novocain 0,25, Physiologische Kochsalzlösung 50,0, Suprareninlösung (1 : 1000) 5 Tropfen.

Lösung III. Novocain 0,1, Physiologische Kochsalzlösung 10,0, Suprareninlösung (1 : 1000) 5 Tropfen.

Lösung IV. Novocain 0,1, Physiologische Kochsalzlösung 5,0, Suprareninlösung (1 : 1000) 5 Tropfen.

Die anästhesierende Wirkung dieser vier Novocainlösungen ist nach Intensität, Dauer und Ausbreitung zum mindesten die gleiche wie die der Kokainlösungen I bis IV, über deren Anwendungsweise Braun in seinem ersten Handbuche geschrieben hatte. (S. auch das Referat auf pag. 288 ff.) — In seiner Veröffentlichung berichtet Braun bereits über 150 mit Novocain ausgeführte Operationen. „Unter diesen Operationen ist vertreten: die Anästhesierung der ganzen äußeren Nase (30 ccm Lösung II), die Exstirpation eines handtellergroßen Karzinoms der Kopfhaut mit Deckung des Defektes durch Hautüberpflanzung vom Arm, die Uranoplastik und Staphylorrhaphie, die Gastrostomie, die Enterostomie, die Laparotomie bei tuberkulöser Peritonitis, die Leistenbruchoperation nach Bassini (Lösung IV für die unteren Lumbalnerven, Lösung I für den Hautschnitt), die Kastration, die Hydrozelenoperation mit Entfernung der Tunika (Lösung III oder IV für den Samenstrang, Lösung II subkutan für den Hautschnitt). Der größte Teil der Operationen wurde an Hand und Fingern wegen Verletzung und Eiterung ausgeführt, Inzisionen, Fingerexartikulationen, Abszeßeröffnungen u. dgl. Zahlreich sind ferner die Zahnextraktionen vertreten. Auch hier zeigten die Novocainlösungen (III u. IV) in ihrem Anästhesierungsvermögen keinen Unterschied gegenüber den entsprechenden Kokainlösungen. Die Anästhesierung des Nervus alveolaris inferior und Nervus lingualis gelang mit Novocainlösung IV ebenso sicher wie mit Kokainlösung IV. Unter den Zahnextraktionen befinden sich vier Massenausräumungen. „Wir konnten mit 5 ccm Novocainlösung IV in allen Fällen den ganzen Alveolarfortsatz des Oberkiefers auf einmal unempfindlich machen, während man beim Gebrauch der Kokainlösungen die Ausräumung des ganzen Oberkiefers auf zwei Sitzungen verteilen mußte."

Braun faßt seine Resultate bei diesen Operationen dahin zusammen, daß Novocain in Verbindung mit Suprarenin als Mittel zu Gewebsinjektionen dem Kokain ebenbürtig an die

Seite zu stellen ist. Die Anwendung des neuen Mittels ist aber einfacher und bequemer als die des Kokains, weil seine Lösungen haltbar und durch Kochen sterilisierbar sind. Am besten ist eine 2%ige Lösung vorrätig zu halten, um sie je nach Bedarf mit physiologischer Kochsalzlösung zu verdünnen, und dann Suprarenin zuzusetzen. Bei einigen Anwendungsformen, so besonders bei Zahnextraktionen spielt die geringere Toxizität des Novocains eine erhebliche Rolle.

Ferner hat Braun mit der 10%igen Novocainlösung, der auf je 1 ccm 3 Tropfen Suprareninlösung (1 : 1000) zugesetzt waren, die Nasenschleimhaut ebenso schnell und tief anästhesieren können wie mit einer 10%igen Kokainlösung. — Auch zur Medullaranästhesie hat Braun das Novocain in einigen Fällen verwendet; Injektion von 0,05 g Novocain mit Zusatz von 3 Tropfen Suprarenin (1 : 1000) erzeugte eine gute und langdauernde Anästhesie der Anal- und Dammgegend; bei Injektion von 0,1 g Novocain mit 6 Tropfen Suprareninlösung reichte die Anästhesie bis zum Ligamentum Pouparti.

Dr. Wilhelm Danielsen (Münchener medizinische Wochenschrift Nr. 46, 1905) referiert über die in der chirurgischen Poliklinik des Herrn Professor Küttner zu Marburg mit Novocain gemachten Erfahrungen. Alle mit Hilfe dieses Anästhetikums ausgeführten Operationen wurden auf Wirkung, Nachwirkungen und Nebenerscheinungen genau kontrolliert, was für die Beurteilung des Novocains um so wertvoller ist, als ein großer Teil der Patienten aus intelligenten Personen (Ärzten und Studenten) bestand. Die benutzten Lösungen waren 1, 2 und 10%ige mit Suprareninzusatz; und zwar dienten die 1- und 2%igen Lösungen zur Schleichschen Infiltrationsanästhesie, zur regionären Anästhesie nach Oberst und zur direkten Injektionsanästhesie; die 10%ige Lösung zur Anästhesierung der Schleimhäute. — Die operierten Fälle waren folgende: *Strumektomien (2), Exzision des Lippenkarzinoms (1), Lippenplastiken (2), Exstirpation der Ranula mit Glandula lingualis (1), Exzision einer entstellenden Gesichtsnarbe (1), eines großen Lappens aus der Kopfhaut (1), Fingerexartikulation (1), Exkochleation von Knochennekrosen (2), Exstirpation einer Dermoidzyste (1), Sehnenscheidenhygrom (1), Ganglion (1), Kankroiden (3), Atherome (2), Warzen (3), Extraktion eingewachsener Nägel (3), Spaltung von heißen Abszessen im Munde (3), an der Zunge (2), am Halse (3), Exstirpation von Schleimhautwucherungen (1), Anästhe-*

sierung der Rachenschleimhaut (1), Phimosenoperationen (3), Fremdkörperentfernungen (6) und Zahnextraktionen (16). — Nach der Schleichschen Infiltrationsmethode wurden in 10 Fällen 2 Strumektomien, 3 Phimosenoperationen, 2 Atheromexstirpationen, 1 Dermoidzyste, 1 Ganglion und 1 tuberkulöses Sehnenscheidenhygrom anästhesiert. Der Erfolg war in allen Fällen ein vollkommener, Schmerzen wurden nicht verspürt; toxische Nebenerscheinungen wurden niemals, selbst nicht bei Injektion von 10 ccm bei einer Strumektomie, beobachtet. Der bei Kokain oft so außerordentlich unangenehme Nachschmerz trat nie auf. Direkte Infiltrationsanästhesie mit 1 und 2%iger Novocainlösung wurde in 22 Fällen (1 Ranula, 1 Lippenkarzinom, 1 Fingerexartikulation, 1 entstellende Gesichtsnarbe, 1 großer Lappen aus der Kopfhaut, 3 Kankroide, 3 Warzen, 2 Exkochleationen von Knochennekrosen, Entfernungen von 6 Fremdkörpern, 3 Spaltungen heißer Abszesse) stets mit günstigem Erfolge angewandt. „Mit absoluter Sicherheit trat in allen Fällen wenige Minuten nach der Injektion des Novocains unter die Haut völlige Schmerzlosigkeit auf. Selbst in entzündlichen Geweben war die Wirkung des Präparates sicher und ausreichend. Unangenehme Erscheinungen irgendwelcher Art wurden nie beobachtet. Diese auffallend günstigen Erfolge bewogen uns in letzter Zeit, die direkte Injektionsanästhesie allen anderen Methoden vorzuziehen."

Die regionäre Anästhesie nach Oberst wurde in 3 Fällen ausgeführt; hiervon versagte die Methode in 1 Falle bei einem sehr ungebärdigen, zur Lokalanästhesie wohl überhaupt nicht geeigneten Patienten. Verfasser hat die Oberstsche Methode überhaupt aufgegeben, da die Anlegung des Schlauches stets schmerzhaft ist, und da man mit der direkten Injektion von Novocain stets vollständig auskommt. — In 11 Fällen wurde mit der 10%igen Lösung die Schleimhaut der Zunge und des Mundes anästhesiert; hiervon wurde in 2 Fällen keine volle Anästhesie erzielt, was Verfasser der mangelhaften Technik der Applikation zuschreibt. Verfasser empfiehlt nach seiner Erfahrung eine mit wenig Watte umwickelte Pinzette in die 10%ige Lösung zu tauchen und so das Novocain mehrere Male auf die betreffende Stelle aufzutragen. Um das Lippenrot an der Übergangsstelle zur Haut zu anästhesieren, muß man die 1%ige Lösung subkutan injizieren. „Bei Bepinselung der Zunge, die doch zu den empfindlichsten Organen gehört, fällt die außerordentlich rasche, intensive und

anhaltende Wirkung auf. Bei 2 locker sitzenden Zähnen genügte schon die einfache Bepinselung des Zahnfleisches zur schmerzlosen Extraktion." Bei Zahnextraktionen injiziert Verfasser ½ ccm der 1%igen Lösung in die Schleimhaut der Außenseite, ½ ccm an der Innenseite der Alveole. Nach etwa 5 Minuten kann die Extraktion schmerzlos vorgenommen werden; selbst bei schwierigen Wurzelextraktionen hatte Verfasser nie einen Mißerfolg. — Als Resultat der Beobachtungen ergibt sich, daß Novocain ein reizloses, schnell und intensiv wirkendes Lokalanästhetikum ist, bei dem keine toxischen Nebenwirkungen, keine Nachschmerzen, keine Reizerscheinungen oder nekrotisierenden Wirkungen beobachtet worden sind. Das Novocain beeinträchtigt die Wirkung des Suprarenins in keiner Weise und läßt sich gut sterilisieren. „Wir sind zu der Überzeugung gekommen, daß das Novocain das einzige zurzeit bekannte Mittel ist, welches das Kokain in der Chirurgie zu ersetzen vermag, und können es auf Grund unserer poliklinischen Erfahrungen für die Verwendung in der ärztlichen Praxis warm empfehlen."

Dr. Erhard Schmidt (Münchener medizinische Wochenschrift No. 46, 1905) teilt die Erfahrungen mit, die in der chirurgischen Privatklinik des Herrn Hofrats Dr. F. Haenel mit Novocain gemacht worden sind. Meist wurde eine 1%ige Lösung, bei Bedarf größerer Mengen die ½—¼%ige Lösung stets mit einem Zusatz von Suprarenin. hydrochloricum verwendet. Die Indikationen waren für Novocain dieselben wie für Kokain. — Die jüngste Patientin, bei der Novocain gebraucht wurde, war ein 10jähriges Mädchen, das 15 ccm der 1%igen Lösung (= 0,15 g) vollkommen gut vertrug; der älteste Patient war ein Mann von 68 Jahren. — In den 70 Fällen, in denen das Novocain bis dahin angewendet wurde, war der Erfolg stets ein sehr guter. Zu *chirurgischen Eingriffen an Zehen und Fingern* werden zentral 3—5 ccm der 1%igen Lösung mit Zusatz von 6—8 Tropfen Suprarenin auf je 10 ccm injiziert. Dieselbe Lösung oder eventuell die ¼—½%ige wird zur *Extraktion von Fremdkörpern, zur Exstirpation kleiner, oberflächlicher Tumoren, zur Operation von Furunkeln, kleinen Abszessen, Schleimbeuteln, zur Urethrotomia externa, zur Tracheotomie, zur Spaltung von Phimosen, zu Zahnextraktionen usw.* gebraucht. — Auch zu kleinen postoperativen Eingriffen, *z. B. bei schmerzhaftem Verbandwechsel, Entfernung von Verbandgaze aus empfindlichen Wund-*

flächen leistete das Novocain gute Dienste. Hierzu werden 0,2–0,5 g Novocain in einem Gläschen mit physiologischer Kochsalzlösung gelöst; diese Lösung wird auf die Wundfläche getropft, die dann nach einigen Minuten fast ganz unempfindlich ist. — *Vor schmerzhaften Injektionen*, z. B. von *Jodoformemulsion* oder *Natrium arsenicosum*, werden ebenfalls 1–2 ccm der 1%igen Lösung eingespritzt. — *Zur Anästhesierung von Schleimhäuten* verwendete Verfasser die 5–10%ige Lösung. — Sein Urteil über Novocain gibt Verfasser dahin ab, daß dieses Mittel als Ersatz des Kokains ernste Beachtung verdient. „Die Vorzüge, die ihm vor letzterem eigen sind, bestehen nach unseren Erfahrungen in seiner außerordentlich geringen Giftigkeit, bei großer anästhesierender Kraft und dem Fehlen jeglicher Reizerscheinung. Die Wirkung scheint schneller einzutreten als bei Kokain, ebenso ist die anästhetische Zone um den eigentlich infiltrierten Bezirk allem Anschein nach größer. Das Suprarenin wird nicht in seiner Wirksamkeit beeinflußt, der Nachschmerz ist weniger heftig als bei Kokain."

Dr. H. Heineke und Dr. A. Läwen (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1905, Band 80, pag. 180) schreiben aus der chirurgischen Universitätsklinik zu Leipzig über „Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen über die Verwertbarkeit von Novocain für die örtliche Anästhesie". Verfasser gingen an die Erprobung des Novocains von dem Gesichtspunkte aus heran, daß ein Lokalanästhetikum nur dann als ideal bezeichnet werden kann, wenn es für alle Formen der Lokalanästhesie — Infiltrations-, Leitungs- und Medullar-Anästhesie — gleich gut brauchbar ist, eine Forderung, der weder Kokain noch Stovain genügen. Im Tierexperimente fanden die Verfasser, daß das Novocain bei Kaninchen 7mal weniger giftig als Kokain ist und daß die Suprareninwirkung durch Novocain nicht beeinflußt wird. — Ferner stellten die Verfasser in Selbstversuchen die Brauchbarkeit des Novocains in Verbindung mit Suprarenin für die Infiltrations- und Leitungsanästhesie fest. — Ihre klinische Erfahrung mit der *Infiltrationsanästhesie* erstreckt sich auf zirka 50 Fälle. Es handelte sich hierbei um *Abszessinzisionen, Punktionen von kalten Abszessen und der Pleura, Exstirpationen kleiner Geschwülste (Lipome, Atherome, Hygrome), Versorgung von Wunden am Rumpf und den Extremitäten, Aufsuchen von Fremdkörpern in Hand und*

Fuß, Sehnenplastiken in der Hohlhand, endlich um 8 kleinere Laparotomien (Probeinzisionen, Enterostomien, Gastrostomie). Zur Verwendung kam die $\frac{1}{4}$ %ige Lösung mit Suprareninzusatz; nur bei den Laparotomien wurde meist das Peritonaeum mit stärkerer Lösung anästhesiert, indem die Verfasser einige ccm der $\frac{1}{2}$–1 %igen Lösung unter die freigelegte Fascia transversalis spritzten. „Die Erfolge bei der Infiltrationsanästhesie waren bei diesem Vorgehen durchweg vollkommene: „vollständige Anästhesie von über einer Stunde, also für alle genannten Zwecke von durchaus genügender Dauer". Im allgemeinen kamen Verfasser mit 0,2 g Novocain = 80 ccm der 0,25 %igen Lösung reichlich aus. Trotzdem sie sich aber auch nicht scheuten bis zu 0,5 g zu verbrauchen (z. B. bei den Laparotomien, bei denen stärkere Lösungen injiziert wurden), haben sie doch niemals irgendwelche Allgemeinwirkung des Novocains beobachtet. Ebensowenig traten jemals lokale Gewebsschädigungen auf – die Wunden heilten stets vollkommen reaktionslos. – Mit Hilfe der Leitungsanästhesie, zu der sie stets die 1 %ige Lösung benutzten, haben die Verfasser zirka 40 Fälle von Finger- und Zehenoperationen ausgeführt. Mit 2–3 ccm der 1 %igen Novocain-Suprareninlösung erreichten sie stets, auch im Bereiche des Metakarpo- und Metatarsophalangealgelenkes, volle Anästhesie, die 6–10 Minuten nach der Injektion eintrat und weit über eine Stunde dauerte; Intoxikationserscheinungen kamen nicht vor. – Bei *Zahnextraktionen* haben die Verfasser die 1 und 2 %ige Lösung mit Suprareninzusatz angewendet und damit dieselben Erfolge erzielt wie mit Kokain. – Für die Hackenbruch'sche Umspritzungsmethode haben H. und L. mit vollkommenem Erfolge die 0,5 %ige Novocain-Suprareninlösung benutzt.

Zur *Medullaranästhesie* haben die Verfasser das Novocain in 29 Fällen angewendet. Ihre Resultate sind hier folgende: „Mit Dosen von 0,1–0,15 g Novocain in 5 oder 10 %iger wässeriger Lösung, welcher auf 3 ccm 5 Tropfen Suprareninlösung (1 : 1000) zugesetzt waren, kann man mit großer Sicherheit eine vollkommene Anästhesie *der Dammgegend und der unteren Extremitäten* erhalten. Für die Anästhesierung der *oberhalb der Leistenbänder* gelegenen Regionen leistet das Novocain sicher ebensoviel wie Stovain. Mit 0,15 g Novocain und steiler Beckenhochlagerung kann man mit Sicherheit, und soviel wir bis jetzt sahen ohne Gefahr, eine Anästhesierung der Bauchdecken bis zum Rippenbogen erreichen." Die Kon-

zentration der Novocainlösung war meist die 5%ige; z. T. haben die Verfasser auch eine 10- oder 15%ige Lösung angewendet, die aber keine Vorzüge vor der 5%igen aufwiesen. Bedrohliche Nebenwirkungen wurden mit Ausnahme von 3 Fällen, wo für ganz kurze Zeit der Puls auffallend klein und das Gesicht blaß wurde, nicht beobachtet, sondern nur geringere krankhafte Erscheinungen, Übelsein, Aufstoßen und Erbrechen, genau so wie beim Stovain. Auffallend war aber, daß diese Erscheinungen immer rasch zurückgingen, und daß über länger anhaltende Nachwirkungen, Kopfschmerzen usw., wie solche nach Anwendung des Stovains beobachtet wurden, niemals nach Novocain geklagt wurde. — Verfasser nehmen auch an, daß das Novocain auf die motorischen Nerven viel weniger einwirkt als das Stovain. — In einer Anmerkung berichten Heineke und Läwen über weitere 20 Fälle von Medulleranästhesie, die mit der oben angegebenen 5%igen Novocain-Suprareninlösung ausgeführt worden sind. Mit 0,125 g = 2,5 ccm dieser Lösung und mit steiler Beckenhochlagerung konnte regelmäßig volle Anästhesie bis zum Nabel oder bis zum Rippenbogen ohne erhebliche Nebenwirkungen erzielt werden.

Die Verfasser geben ihr Urteil über Novocain dahin ab, daß es sich als ein zuverlässiges brauchbares Lokalanästhetikum erwiesen hat. Ein wesentlicher Vorzug des Novocains ist auch der, daß es für alle Formen der Lokalanästhesie gut verwendbar ist.

Dr. Fritz Liebl (Münchener medizinische Wochenschrift No. 5, 1906) berichtet aus der chirurgischen Universitätsklinik des Geheimrat Professor Dr. Czerny, Exz., daß die Einführung eines neuen Lokalanästhetikums nur dann einen Fortschritt bedeutet, wenn es ausgesprochene Vorzüge vor Kokain-Suprarenin besitzt. Ausschlaggebend für die Verwendung einer lokalanästhesierenden Substanz ist nach ihm weniger die anästhesierende Kraft des Mittels — denn diese muß selbstverständlich in ausreichender Weise vorhanden sein — sondern es kommen vielmehr die übrigen Eigenschaften der Substanz in Frage: Löslichkeit, Sterilisierbarkeit, Kombinationsfähigkeit mit Suprarenin und ganz besonders das Fehlen übler Nebenwirkungen, Ungiftigkeit, Reizlosigkeit usw. — Die Anästhesierungsmethoden, die in der Heidelberger chirurgischen Klinik meist zur Anwendung kommen, sind die Infiltration und die Leitungsunterbrechung, letztere besonders nach Hacken-

bruch und Oberst. Bevor das Novocain geprüft worden war, wurde das Kokain, aber nur in 0,1%igen Lösungen, da höhere Konzentrationen zu giftig waren, und das Eukain zur Infiltrationsanästhesie angewendet. — Seit August 1905 wurde das Novocain zu 198 Lokalanästhesien in der Ambulanz und 8 Operationen in der stationären Klinik benützt; die letzteren betrafen *2 Hydrozelenoperationen, eine kombiniert mit Pfeilernaht, 1 Kastration, kombiniert mit Radikaloperation nach Bassini, Fingerexartikulation und Inzisionen kalter Abszesse.* In diesen 206 Fällen wurde nur in 6 Fällen die Infiltrationsanästhesie (zur Eröffnung tiefliegender Abszesse) angewendet. Die schichtweise Infiltration einer ¼%igen Novocainlösung mit 3 Tropfen Suprarenin auf 50 ccm genügte nach kurzer Wartezeit vollständig. — Die übrigen Fälle betrafen Leitungsanästhesien, davon 76 an Hand und Fuß. Der Suprareninzusatz machte bei allen diesen Operationen eine Abschnürung von Fingern oder Zehen überflüssig. „Ganz allgemein läßt sich konstatieren, daß der nach dem Abklingen der Novocain-Suprarenin-Anästhesie auftretende Wundschmerz in auffälliger Übereinstimmung von fast allen Patienten als ganz gering geschildert wird."

„Bei Operationen im *Metakarpal- bezw. im Metatarsalgebiete* haben wir uns genau an Brauns Angaben gehalten und ausgezeichnete Resultate erzielt. Verwendet wurden 1%ige Novocainlösungen mit Zusatz von 1 Tropfen Suprareninlösung (1 : 1000) pro ccm, Maximalzusatz 10 Tropfen; für Finger und Metakarpalia 2—4 ccm. Zur eventuell nötigen Ausschaltung der subkutanen, palmaren und dorsalen Hautäste der Handnerven fanden ½%ige Novocainlösungen, welchen auf je 25 ccm 3 Tropfen Suprareninlösung zugesetzt waren, Anwendung. Es stellte sich übrigens durch einige Versuche heraus, daß schon die ½%ige Novocainlösung mit 1 Tropfen Suprarenin pro ccm zur Anästhesierung des Fingers vollkommen genügte, und daß man mit 2%iger Novocainlösung ohne Suprarenin und ohne Abschnürung ebenfalls eine für kurzdauernde Eingriffe, wie Inzisionen usw., vollständig ausreichende Anästhesie erzielt."

Die Leitungsunterbrechung der großen, Hand und Fuß versorgenden Nervenstämme hat Verfasser 11 mal versucht. Am besten war der Erfolg bei der endoneuralen Injektion am Nervus ulnaris, am Condylus medialis humeri, sowie mit subkutanen Injektionshalbringen am Ellenbogen. — In 62 Fällen wurde die Anästhesierung zum Zwecke der *Exstirpation von*

umschriebenen *Tumoren, zur Entfernung von Fremdkörpern, zur Exzision von Narben und Fisteln, zur Inzision, Exkochleation, Thermokauterisation eitriger und chronisch entzündlicher Prozesse* vorgenommen. Stets wurde versucht mit einem meist zentralen, die Nervenzuleitung unterbrechenden „Riegel" auszukommen. — „Erwähnenswert aus dieser großen Gruppe sind: *abgekapselte Lymphome am Hals (9), vereiterte Drüsen und Fisteln (8), Sehnenscheidenfungus (1), Gesichts- und Lippenfurunkeln (3), Gesichtsepitheliome (2), Anästhesierung der ganzen Nase (Epitheliom) (1), des ganzen äußeren Ohres (2), Hasenscharte beim Erwachsenen (1), Mammaadenom (1).* Die keilförmige Umspritzung erlaubte gründliche *Zerstörung suspekter Ulzera der Zunge (2) und der Wangenschleimhaut (1)* mit dem Thermokauter. Zirkuläre subkutane Umspritzung an der Peniswurzel machte die ganze Penishaut unempfindlich: *1 Exzision eines paraurethralen Ganges.*

Ausgezeichnete Resultate gab die Anästhesierung der Alveolarfortsätze mit 2%igen Lösungen (1 Tropfen Suprarenin auf 1 ccm): 28 Injektionen mit 45 *Zahn- bezw. Wurzelextraktionen.* Exzidiert und thermokauterisiert wurden *2 Epuliden, 1mal mit Ausräumung der betreffenden Oberkieferhälfte.*" — Auch den Nervus mandibularis gelingt es bei genügender Technik mit vollem Erfolge zu anästhesieren. Ferner wurden unter Leitungsanästhesie *4 Operationen am Samenstrang* gemacht: *3 Hydrozelen, 1 Kastration; 1mal wurde eine Pfeilernaht, 1mal eine Radikaloperation nach Bassini angeschlossen.* Ebenso wurde „erstaunlich glatt und einfach" *eine Fistula ani* unter Novocain-Anästhesie operiert. — Durch Injektion von 15 ccm einer 1%igen Novocainlösung mit 10 Tropfen Suprareninzusatz hinter dem mittleren Drittel des Sternokleidomastoideus erhielt Verfasser eine ausgedehnte Anästhesie der Nn. ut. colli und supraclaviculares, so daß er ein *sehr ausgedehntes Skrofuloderma* exkochleieren und thermokauterisieren konnte. — „Ein besonderes Vergnügen hat uns die Anwendung der Leitungsanästhesie am Schädel inkl. Stirn gemacht. Hier dürfte die Verwendung von Novocain ausnahmsweise eine Ausdehnung der Indikationen der Lokalanästhesie in der Praxis bedeuten; denn was bei Kokain wegen seiner Giftigkeit ausgeschlossen ist, konnte mit Novocain gefahrlos unternommen werden, die zirkulare subkutane Umspritzung des Schädels mit 1%iger Lösung; hierdurch werden alle das Schädeldach versorgenden Nerven (Nn. supraorbitales, frontales, occipitales,

auriculo-temporales und ev. zygomatico-temporales) ausgeschaltet, der gesamte Schädel inklusive Knochen anästhetisch. Wir haben mehr oder minder große Injektionsstreifen in 14 Fällen verwendet und waren von der Einfachheit der Technik und Promptheit des Eintritts der Anästhesie sehr befriedigt. Die Anästhesien betrafen Eingriffe bei *Verletzungen (5), Phlegmonen (2), multiplen Atheromen und Warzen (5), Karies des Occiput (1), Sequestrotomie im Frontale (1).*"

Die in allen geschilderten Fällen erzielte Anästhesie war, wenn keine technischen Fehler vorkamen, der mit Kokain erzielten vollkommen gleichwertig. „Als Typen wohlgelungener örtlicher Gewebsanästhesierung müssen Fälle betrachtet werden, wie wir sie bei Kindern, die für solche Dinge als einwandfreie Kritiker gelten können, wiederholt sahen (Panaritien, Verletzungen usw.), wo die kleinen Patienten teils auf dem Arm der Mutter schliefen, teils fröhlich plauderten."

Die von Liebl empfohlenen Novocain-Lösungen sind dieselben wie die Brauns: 1/4, 1/2, 1 und 2%ige Lösungen. Für die Verwendung dieser Lösungen gilt der Satz, daß die benötigten Konzentrationen direkt proportional dem Kaliber des auszuschaltenden Nerven sind. Hiernach würden im einzelnen für die Nervenendigungen der Haut und die feinsten Nervenästchen 1/4%ige, für Nerven bis etwa zur Dicke der Nn. digitales 1/2%ige, für Nerven vom Kaliber der Nn. digitales oder supraorbitales 1%ige, zur Leitungsunterbrechung an großen Nervenstämmen, wie N. ulnaris, tibialis usw. 2%ige Novocainlösungen genügen. Eine höhere Konzentration als nach diesem Schema ist nur da nötig, wo dicke Gewebsschichten durchdrungen werden müssen, bis der Nerv überhaupt getroffen wird, z. B. an den Alveolarfortsätzen (1—2%). — Was den Suprareninzusatz betrifft, so verwendet Liebl ebenfalls dieselben Mengen wie in den von Braun angegebenen Lösungen I—IV. Auch zur Lösung IV setzte Liebl nicht mehr als 5 Tropfen Suprarenin hinzu. „Für so enorm giftige Körper wie Kokain wird eine höhere Suprareninkonzentration angezeigt sein, für Novocain, zumal es die Wirkung der Nebennierensubstanz noch weniger wie Kokain zu beeinflussen scheint, ist sie unnötig."

Über die örtlichen Wirkungen des Novocains teilt Verfasser mit, daß fast täglich am eigenen Körper gemachte en- und hypodermatische Injektionen mit oder ohne Suprarenin ihm zeigten, daß das Novocain keinerlei Reizwirkung besitzt

und ohne die geringste Infiltratbildung vom Gewebe vertragen wird. Auch an Patienten hat er nie die Spur einer lokalen Reizung gesehen. Infolge der absoluten Reizlosigkeit des Novocains konnte er Injektionen selbst in der Nähe von eitrigen Herden ausführen, ohne daß die Entzündung auf das Injektionsgebiet übertrat. — Liebl hat auch an sich selbst Versuche über die allgemeine Giftigkeit des Novocains angestellt. Er injizierte sich zuerst 0,4 g (in 10%iger Lösung) am Oberschenkel und, als diese Dosis keine Vergiftungserscheinungen hervorrief, nach 1 Stunde noch 0,75 g (10%ige Lösung). Auch diese ganz ungeheuer groß zu nennende Menge von 1,15 g verursachte nur ganz leichte Vergiftungserscheinungen, die nach 1½ Stunden vollständig abgeklungen waren. Auf Grund seiner Versuche erklärt der Verfasser wohl mit Recht eine Dosis von 0,5 g Novocain für Erwachsene als vollkommen ungefährlich.

„Eine Zusammenfassung unserer klinischen Erfahrung ergibt, daß wir im Novocain für die Zwecke der Lokalanästhesie mittels Injektionen ins Gewebe einen praktisch (M. D. 0,5!) ungiftigen, vollwertigen Kokainersatz haben, der neben absoluter Reizlosigkeit die Kombination mit Suprarenin in idealer Weise zuläßt. Wir halten das Novocain vor allem für den geeigneten Körper, um auch dem technisch weniger Geübten eventuell unter anfänglicher Verwendung höherer, 1—2%iger Konzentrationen, aber dem gleichen von uns angegebenen Suprareningehalt, die gefahrlose Erlernung der Technik der Lokalanästhesie zu ermöglichen."

Dr. Karl Gräser (Jahresbericht 1905/06 des deutschen Krankenhauses Neapel) äußert sich über Novocain wie folgt:

„Nach Brauns Vorschriften für die Lokalanästhesie verwandten wir die von den Höchster Farbwerken in geschlossenen Glasröhrchen in den Handel gebrachten Originallösungen in physiologischer Kochsalzlösung mit Zusatz von Nebennierenextrakt zur Gefühlsausschaltung bei *chirurgischen Eingriffen an Fingern und Zehen, bei Eröffnung von Furunkeln und Abszessen* und konnten stets vollkommen schmerzlos operieren. Die Wirkung trat ausnahmslos nach etwa 5 Minuten ein und hielt bis zu 6 Stunden nach. Bei geringem Verbrauch ist es sicherer, sich die jeweils nötige Lösung aus den Novocain-Suprarenin-Tabletten mit physiologischer Kochsalzlösung selbst zu bereiten."

Dr. Fritz Liebl (Beiträge zur klinischen Chirurgie 1906, No. 1) stellte Versuche an über die Wirkungsunterschiede frisch bereiteter und sogenannter gebrauchsfertiger Lösungen der gebräuchlichen Anästhetika, kombiniert mit Suprarenin. Er berichtet über die während eines Jahres in der Heidelberger chirurgischen Klinik (Geheimrat Prof. Dr. Czerny, Exz.) gesammelten Erfahrungen und zwar auch auf Grund zahlreicher Selbstversuche mit *en- und hypodermatischen Injektionen*. Es ergibt sich aus diesen ohne weiteres, daß verfärbte Suprareninlösungen eine Änderung ihrer physiologischen Wirkung zeigen, indem sie konstant mehr oder minder starke lokale Reizerscheinungen hervorrufen. Dabei ist es durchaus nicht nötig, daß mit dem Auftreten dunkler Färbungen ein Verlust der anämisierenden Wirkung einherzugehen braucht. Ein absolutes Kriterium der Unzersetztheit ist eine farblose, wasserklare Lösung und eventuell eine *probatorische Subkutaninjektion vor* einer vorzunehmenden *Lumbalanästhesie*. Man stellt sich die Lösungen am besten aus fraktioniert sterilisierten Tabletten her. Bei ca. 800 Lokalanästhesien mit Novocain-Suprareninlösung, frisch bereitet aus Tabletten, wurde nie auch nur eine Spur von Reizung oder resorptiven Erscheinungen im Injektionsgebiet gesehen, trotzdem manchmal Dosen von 0,5—0,6 g Novocain zur Verwendung kamen.

Dr. H. Eckstein (Wratschebnaja Gazeta 1906, No. 25/26) verwendet jetzt bei *Injektionen und Implantationen von Paraffin bei Gesichts- und Nasenplastik* an Stelle von Kokain stets Novocain, dem er einige Tropfen Suprareninlösung zufügt. Das Operationsfeld wird hiermit nach Schleich stark infiltriert, um es blutleer zu machen. Nur in ganz seltenen Fällen ist Totalnarkose notwendig, aber auch hier empfiehlt es sich, die Infiltration nach Schleich vorzunehmen und ca. 10 Minuten, d. h. bis zur vollständigen Anämisierung zu warten, ehe die Plastik vorgenommen wird.

Dr. Karl Borszéky (Orvosi Hetilap 1906, No. 25/26) hat vergleichende Versuche mit den neueren Lokalanästhetizis angestellt, unter diesen auch mit Novocain. Auf Grund von 145 hiermit an der 2. chirurg. Univ.-Klinik zu Budapest ausgeführten Operationen bezeichnet B. das Novocain als das bestbewährte Mittel. Seine Wirksamkeit ist eine dem Kokain gleiche, dabei besitzt es keinerlei Giftwirkung, wenn es in

den gebräuchlichen Dosen angewandt wird. Das größte auf einmal injizierte Quantum betrug 0,12 g. Die am häufigsten ausgeführten Operationen waren *Herniotomien nach Bassini, Exstirpationen von Tumoren, Abszesse, Strumektomien, Fistulae ani* usw. In den Fällen, wo völlige Schmerzlosigkeit mit den gewöhnlichen Dosen nicht erzielt wird, können diese unbedenklich erhöht werden, da Novocain auf das Gewebe keinen schädigenden Einfluß ausübt.

Oberarzt Dr. **Martin Dietze** (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 50) bringt aus der chirurgischen Station des Garnisonlazaretts Wurzen einen Bericht über 120 *Eingriffe* unter Novocain-Suprarenin-Anästhesie, die zum größten Teile der *kleinen Chirurgie angehören*. Zur Leitungsanästhesie wurden ausnahmslos 2%ige, bei Infiltrationsanästhesie 0,25—1%ige Lösungen injiziert, je nach Größe des Infiltrationsterrains. Es wurden die A- und B-Tabletten benutzt. Die Anästhesie war durchweg eine vollständige und trat bei langsamer Injektion so rasch ein, daß die Operation meistens kurz darauf vorgenommen werden konnte. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, ebensowenig Reizerscheinungen oder Infiltrate an der Injektionsstelle.

Dr. **J. Shepley Part** (The Lancet 1906, 24. Nov.) schreibt, daß er in der Praxis nicht nur *bei kleinen*, sondern *auch größeren Operationen*, wo eine Narkose als gefahrbringend kontraindiziert war, mit der lokalen Novocainanästhesie vorzügliche Erfolge zu verzeichnen hatte. In der Ophthalmologie erzeugte Novocain weder Mydriasis noch Akkomodationsstörungen und ist somit bei *Entfernung von Fremdkörpern, Glaukom und in analogen Fällen* von größtem Werte. Selbst bei *Operationen im Gesicht, auf dem Kopfe, speziell bei Frauen und Kindern* setzt Novocain den Operateur in den Stand, ohne jegliche Beschwerden für den Patienten zu arbeiten. Speziell *bei offenen Wunden* sucht der Arzt nach einem Anästhetikum, welches man mit einer gewissen Freiheit und gleichzeitig Sicherheit anwenden kann, ohne dabei jene Gefahren wie beim Kokain befürchten zu müssen.

Bei *Operationen im Munde* empfiehlt Verfasser ein vorheriges Tuschieren des Zahnfleisches mittels eines mit 5%iger Novocainlösung getränkten Wattebausches und nachfolgende Injektion von 2%iger Novocainlösung. Diese wird durch Zu-

satz von Suprarenin bedeutend wirksamer gemacht, indem man eine absolute, langanhaltende Schmerzlosigkeit erzielt.

Bei *Hämorrhoidenoperationen,* die zwar nur kleine chirurgische Eingriffe bedeuten, nichtsdestoweniger aber dem Patienten ganz erhebliche Schmerzen verursachen, ist Novocain ein geradezu ideales Mittel.

Dr. Franz Colmers (Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie 6 Bd., Heft 1, 1907) behandelte 2 Unfallverletzte, die an erheblichen *Bewegungsstörungen infolge schmerzhafter Narben resp. Muskelpartien* litten. Colmers konnte durch Infiltration der schmerzempfindlichen Partien mit Novocainlösung eine völlig freie Beweglichkeit erzielen. Nach dem Abklingen der Anästhesie stellten sich die alten Beschwerden wieder ein. C. schließt daraus, daß eine tatsächliche lokale Erkrankung mit Reflexneurose vorlag und keine Simulation. Verf. verspricht sich von der operativen *Entfernung der erkrankten Partien* eine Heilung oder doch wenigstens Besserung.

Dozent Dr. Zaccharias Donogany (Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 6) brachte vor Jahresfrist einen Sammelbericht über Novocain und ergänzt nun seine damaligen Angaben auf Grund einjähriger eigener Erfahrungen. Er versuchte das Novocain vorerst bei *Operationen an der Nasenmuschel,* die er mit 10 resp. 20%iger Lösung einrieb, wodurch die Schleimhäute soweit unempfindlich wurden, daß weder die *Kaustik auf galvanischem Wege,* noch das *Ätzen mit chemischen Mitteln* empfunden wurde. Auf der Schleimhaut ist der anästhesierende Effekt des Novocains, mit Suprarenin kombiniert, nicht ganz so gut, wie beim Kokain. Als vorzügliches Mittel bewährte es sich dagegen bei subkutanen Injektionen. Besonders überraschend war der Erfolg gelegentlich einer *Septumresektion,* wo die Operation infolge von Komplikationen 1 Stunde in Anspruch nahm, während welcher Zeit die Wirkung der einmaligen Injektion von einer ½ Pravazspritze der 5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung eine vorzügliche war. Toxische Erscheinungen hat Verf. nie beobachtet. Nach den bisherigen Erfahrungen kann er demnach Novocain als ein gutes Anästhetikum empfehlen, besonders dann, wenn es subkutan verwendet wird.

Dr. W. S. Schley (New York State Journal of Medicine 1907, No. 12) besuchte anläßlich einer längeren europäischen Studienreise die Kliniken berühmter Chirurgen und hatte hierbei Gelegenheit, verschiedene Methoden der Novocain-Anästhesie kennen zu lernen. Die hierbei gemachten Erfahrungen konnte er zu eigenen Versuchen verwerten und seine Resultate bestätigten die von anderer Seite erzielten günstigen Erfolge. Die im Vergleich zu Kokain sechsfach geringere Giftigkeit des Novocains gewinnt besonders dadurch an Wert, als im Gegensatz zu ersterem die *Konzentration der Novocainlösungen* keine Rolle spielt.

Dr. Gilbert J. Arnold (British Medical Journal 1907, No. 2412) bedauert, daß das Anwendungsgebiet der Infiltrationsanästhesie in England bisher ein so beschränktes gewesen ist. Im Torbay Hospital zu Torquay hat er die 0,5 %ige Novocain-Suprarenin-Lösung nach Professor Braun *bei zahlreichen größeren und kleineren Operationen* angewendet. Die endermatische Injektion mit fast wagerecht gehaltener Spritze wird an den vorher mit je einem Tropfen Karbolsäure markierten Punkten vorgenommen. Die Karbolsäure desinfiziert und anästhesiert so zugleich die Injektionsstelle. Vor der Operation kann dem Patienten 0,015 g Morphium verabreicht werden, oder auch, was recht angebracht ist, ein Likörgläschen mit Kognak in etwas Milch oder Wasser.

Der Vorteil der Infiltrationsanästhesie bei gewissen Fällen von *Tracheotomien* ist auch von Dr. St. Clair Thomson betont worden.

Autor hofft, daß seine englischen Kollegen sich jene Methode der Lokalanästhesie in Zukunft immer mehr zu nutze machen werden, nachdem er selbst den großen Vorteil derselben vor der Allgemeinnarkose in zahlreichen Fällen kennen gelernt hat.

Dr. Paul Reynier (Revue de Thérapeutique 1907, No. 21) bespricht in einer auf experimentellen und klinischen Beobachtungen gestützten Arbeit eingehend das Novocain. Obwohl dessen anästhesierende Wirkung um ein weniges geringer ist, als die des Kokains, so ist es diesem und all seinen Ersatzpräparaten wegen seiner viel weniger toxischen Wirkung vorzuziehen. Mit relativ niedrigen Dosen, die man durch Hinzufügung von Suprarenin noch vermindern, aber ohne

Gefahr auch erhöhen kann, erzielt man absolute Anästhesie mit einer Sicherheit, die man beim Kokain und seinen Substituten, deren Dosen man nicht ohne Gefahr vergrößern kann, vermißt. Die Novocainanästhesie ist von ziemlich langer Dauer und kann ohne jede Gefahr erzielt werden, zumal das Novocain sterilisierbar ist und keinerlei Reizerscheinungen verursacht.

Dr. Fausto Taliani (Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1907, Bd. II) studierte die anästhesierende Wirkung des Novocains in zahlreichen Versuchen zuerst am Tier und später bei Patienten der Klinik Campana zu Rom. Er kommt in seiner Arbeit zu dem Schlusse, daß Novocain ein hochwirksames Lokalanästhetikum ist, welches auf die gesunde intakte Haut nicht einzuwirken vermag. Die Wirkung tritt aber sofort zutage bei künstlichem oder pathologischem *Substanzverlust* oder bei subkutaner resp. submuköser Injektion. In sehr geringem Grade wird der Gefäßtonus beeinflußt, garnicht dagegen die Akkomodation des Auges. Durch Novocain werden *Schleimhautgeschwüre* gebessert, infolge verstärkter Leukozytendiapedese. Angewendet wurden $^1/_2$—$2^0/_0$ige Lösungen, deren Effekt durch *die roten Strahlen des Spektrums*, wahrscheinlich infolge der durch sie bewirkten Hyperämie, etwas erhöht wird. Entgegengesetzt wirken die *gelben Strahlen*. Durch Heroinzusatz wird die lokalanalgesierende Wirkung des Novocains nicht beeinflußt.

Dr. Elek Hints (Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 30) veröffentlicht seine Erfahrungen mit Novocain, von denen er gelegentlich der Generalversammlung ungarischer Chirurgen Mitteilung gemacht hatte. Sie erstrecken sich auf die *endoneurale Unempfindlichmachung der Extremitäten*. Seine Erfolge, die er durch Novocaininjektionen in die großen Nervenstämme der Extremitäten erreicht hat, sind sehr zufriedenstellende. Es gelang ihm auf diese Weise selbst *ausgedehnte Amputationen* völlig schmerzlos vorzunehmen.

Dr. Theodor Beck (Inaugural-Dissertation, Erlangen 1907) legte seinen Untersuchungen über Novocain jene vier Kardinalregeln zugrunde, die Braun für Kokainersatzpräparate aufstellte. „Sehen wir diese Ausführungen daraufhin durch, inwieweit die Anforderungen vom Novocain erfüllt werden, so

ergibt sich, daß Novocain als einziges von den angeführten Ersatzpräparaten des Kokains allen Anforderungen, die man an ein Lokalanästhetikum zu stellen hat, gerecht wird und daß es bezüglich Wasserlöslichkeit und Sterilisierfähigkeit dem Kokain überlegen ist. Sein Hauptvorzug aber, den es dem Kokain und dessen Ersatzpräparaten voraus hat, ist seine geringe Giftigkeit. Dieselbe ist, wie gleich vorausgeschickt sein möge, so gering, daß sie praktisch überhaupt nicht in Frage kommt."

Die an dem Hospital zu Rothenburg o. T. unter vollkommenem Erfolg bezüglich Schmerzfreiheit ausgeführten Operationen bestanden in einer Auslese von Fällen, wie sie dem praktischen Arzt täglich vorkommen können.

Die Injektionstechnik ist eine sehr einfache *bei oberflächlichen Atheromen, Lipomen, abgekapselten Tumoren und dergl.*, bei denen unter „leichter" Handhabung der Spritze größere Injektionsmengen (0,5 %iger Lösung) zur Umspritzung des Operationsfeldes zur Verwendung kommen. Ebenso einfach ist die Handhabung konzentrierterer Lösungen (2 %) bei subgingivalen Injektionen, mit Ausnahme bei den unteren Molaren, wobei es einiger Übung bedarf. Bei lege artis in die Weichteile ausgeführten Einspritzungen lassen sich aber auch hier die Operationen, selbst *erforderliche Abmeißelungen des Knochens*, ohne weiteres schmerzlos durchführen.

Bei Eingriffen, wo dickere Gewebsschichten zu durchtrennen sind, um bis zum Knochen zu gelangen, empfiehlt sich eine weitere Anästhesierung des Periostes durch Infiltration, speziell bei *Thorakotomie.*

Bei Plastiken im Gesicht und überall da, wo die topographischen Verhältnisse möglichst wenig verändert werden sollen, ist es von Vorteil, ein möglichst geringes Maß von Injektionsflüssigkeit anzuwenden, welches Ziel man am besten durch Anwendung der zentralen Leitungsanästhesie erreicht. Das gleiche gilt für *Operationen an den äußeren Bedeckungen des Auges, im Nasenraum und bei Phimosen*, wo sich ein künstlich erzeugtes Ödem leicht störend bemerkbar macht.

Die Anästhesie trat spätestens nach 10—15 Minuten ein und hielt stets genügend lange an. Nachträglicher Wundschmerz trat in wenigen Fällen nach 2—5 Stunden ein, wurde aber im allgemeinen als sehr mäßig bezeichnet.

Irgendwelche Reizerscheinungen konnten niemals wahrgenommen werden.

Auch bei den mit Novocain ausgeführten *Lumbalanästhesien* war der Erfolg bezw. die erzielte Anästhesie eine so vollkommene, daß kein Grund vorliegt, von der Verwendung dieses Präparates in Zukunft wieder abzugehen.

Verfasser resümiert:

1. Wir haben im Novocain ein vollkommen unschädliches Mittel zur lokalen Anästhesierung, das allen Anforderungen, die man an ein solches stellen kann und billigerweise stellen muß, vollauf genügt.

2. Die Verwendung von Novocain, in der von Braun im Anschluß an Schleich, Reclus, und Hackenbruch zur Methode ausgearbeiteten Weise, zur Lokalanästhesierung vermag in sehr vielen Fällen eine Allgemeinnarkose nicht nur zu ersetzen, sondern ist wegen ihrer absoluten Gefahrlosigkeit in allen dazu geeigneten Fällen statt der Narkose in Anwendung zu bringen.

3. Das eigentliche Feld der Lokalanästhesie ist die poliklinische Chirurgie; unter diesen Begriff fallen die überwiegende Mehrzahl aller vom praktischen Arzt auszuführenden chirurgischen Eingriffe, so daß gerade dieser am meisten Vorteil aus der neuen Methode ziehen kann. Dem oft sehr fühlbaren Mangel an geeigneter Assistenz (Narkotiseur) hilft die Lokalanästhesie am einfachsten und sichersten ab.

4. Die Erlernung der nötigen Technik ist eine verhältnismäßig ganz außerordentlich einfache.

5. Deswegen sollte die Novocainanästhesie auch Allgemeingut der Ärzte werden.

Dr. A. F. Berdjaew (Militär-medizinisches Journal 1907, No. 220) erprobte das Novocain gemeinschaftlich mit seinen Kollegen am Kiewer Militärhospital. Zu den Operationen wurden ausschließlich selbstgefertigte Lösungen verwendet, die aus den Tabletten (A, B) oder aus reinem Novocain mit nachfolgendem Suprareninzusatz hergestellt wurden.

Es handelte sich um folgende Gruppen von Operationen:

Eröffnung von Eitergeschwüren und Phlegmonen	20
Ausschneiden von Geschwüren (darunter Atherome 12, Dermoide 6)	23
Phimosenoperationen	6
Entfernen von Fremdkörpern (Nadeln usw.)	4
Beseitigung von eingewachsenem Nagel	1
Fingeroperationen	3

Resektion der Rippen	6
Operation von Venenerweiterung der Harnröhre	1
Darmoperationen	2
Operation der Hasenscharte	1
Operationen am Nabel	2

„In allen Fällen war die Anästhesie eine vollständige. Ich will davon absehen, ein genaues Krankheitsbild der einzelnen Fälle zu geben und beschränke mich darauf, einige besonders markante Beispiele der ausgezeichneten Wirkung des Novocains anzuführen."

In drei Fällen von Phlegmonen waren Einschnitte von 3—4 cm Tiefe bei einer Länge von 10 cm nötig, wobei nicht nur die Teilung des Gewebes, sondern auch die weiteren Manipulationen auf dem Operationsfelde völlig schmerzlos ausgeführt wurden.

Bei einer Fingeroperation (zwei gekrümmte Finger) interessierte sich der Patient für den Gang der Operation und war erstaunt über die absolute Schmerzlosigkeit derselben.

Alle Resektionen der Rippen, bei Empyem im Brustfellraume, waren schmerzlos bis auf einen Fall. Hier setzten die Klagen des Patienten in dem Moment der Teilung der Rippen ein, was jedoch lediglich auf die Technik der Injektion zurückzuführen war.

Völlig schmerzlos war auch die Operation einer Venenerweiterung der Harnröhre (Urethro-Ödem), wobei das Ausschneiden der Wassersäcke zufolge der Verwachsung mit der Harnröhre recht umständlich war. Den besten Beweis für die Zweckmäßigkeit der Novocain-Anästhesie lieferten 2 Operationen von Nabeltumoren, deren einer die Form und Größe eines Hühnereies besaß, und dessen Entfernung, bei einer sehr korpulenten Patientin, große Schwierigkeiten bereitete.

Nicht minder günstig verliefen 2 Darmoperationen, bei denen die Öffnung der Geschwulst und die Beseitigung der Wucherungen ohne irgendwelche Schmerzäußerung der betreffenden Patienten ausgeführt wurde. Auch die übrigen Operationen konnten, wie schon erwähnt, bei vollkommener Anästhesie vorgenommen werden.

Erwähnt sei noch, daß nicht nur die anästhesierende, sondern auch die anämisierende Wirkung der Novocain-Suprarenin-Lösungen in allen Fällen eine zufriedenstellende war.

So konnte z. B. die Operation einer Hasenscharte ohne jeglichen Blutverlust ausgeführt werden, und es trat auch keine Nachblutung auf.

Selbst im entzündeten Gewebe war die durch Novocain erzielte Anästhesie eine vollkommene.

Die Menge der injizierten Lösung schwankte zwischen 1—8 ccm der 1%igen Lösung. In den allermeisten Fällen genügten jedoch 1—3 ccm; 3—4 ccm verbrauchten wir bei Rippenresektionen, Finger- und Darmoperationen. 2 Fälle, in welchen große tiefliegende Phlegmone entfernt wurden, benötigten 6 ccm. Bei einer Nabeloperation gelangten 8 ccm zur Verwendung.

„Obgleich die Anzahl unserer Versuche eine verhältnismäßig kleine ist (74 Fälle), so glaube ich doch mit vollem Recht annehmen zu dürfen, daß die erzielten Resultate und die bisher erschienene umfangreiche Novocain-Literatur den Leser überzeugen werden, daß die Kombination von Novocain mit Suprarenin das Kokain in der Lokalanästhesie mit Vorteil zu ersetzen vermag."

Geheimrat Prof. Dr. Ahlfeld (Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 51) benutzte Novocain zur lokalen Anästhesie bei *Behandlung von Dammrissen.* Die sterile, 2%ige Lösung wird 5—10 Minuten vor Beginn der Dammnaht in die zu nähende Wundfläche eingespritzt, dergestalt, daß sich die Füllung nach der Peripherie zu vollzieht. Je nach Größe der Wunde werden 4—6 Pravazspritzen à 1 ccm verbraucht. Der Erfolg ist meist ein ausgezeichneter, so daß in aller Ruhe eine ausgedehnte Naht vorgenommen werden kann.

Dr. J. W. Struthers (The Lancet 1907, 14. Dez.) trug in der chirurgischen Gesellschaft zu Edinburg über seine Arbeiten mit Novocain vor. Er hatte Gelegenheit, dasselbe in 85 Fällen anzuwenden, denen einige hundert Vergleiche mit Kokain und Ersatzpräparaten in ähnlichen Fällen gegenüberstanden. Die Versuche fielen übereinstimmend zugunsten von Novocain aus, von welchem es als sicher gilt, daß es zum mindesten gleich gut anästhesiert, wenn nicht sogar besser.

Zur *Infiltrationsanästhesie* stellte sich Autor eine 0,25%ige Novocainlösung her, mit 1 Tropfen Nebennierenextraktlösung (1:1000) auf je 3,5 ccm; für regionäre Anästhesie kam eine

2%ige Novocainlösung zum Gebrauch mit 2 Tropfen Nebennierenextraktlösung (1 : 1000) auf je 3,5 ccm Novocainlösung.

Das Mittel entsprach allen Anforderungen, die man an ein gutes Lokalanästhetikum zu stellen hat, ohne jemals irgend ein schädliches Symptom zu äußern.

Dr. Paul Beyhler (Ref.: Zentralblatt für die gesamte Therapie 1908, No. 12) hält Novocain für ein Anästhetikum, das sich nach seiner wie auch anderer Autoren Erfahrung in jeder Hinsicht zur lokalen Anästhesie eignet.

In seiner anästhesierenden Wirkung ist es etwas schwächer als das Kokain; trotzdem wird es diesem, besonders aber allen anderen Ersatzmitteln des Kokains, in letzter Zeit vorgezogen. Mit relativ schwachen Dosen, welche man noch durch Hinzufügen von Suprarenin vermindern, oder aber auch ohne Gefahr erhöhen kann, ist es möglich, mit Sicherheit eine absolute Anästhesie herbeizuführen, wie es beim Kokain usw. nicht gelingt, da man dessen Dosen nicht ohne Gefahr erhöhen kann. Die Anästhesie ist von genügend langer Dauer und dank der leichten Sterilisierungs-Möglichkeit, dem Fehlen jeder Reizerscheinung und der geringen Giftigkeit, sehr zu empfehlen.

Dr. Otto Roith (Beiträge zur klinischen Chirurgie, Bd. LVII, Heft 2, 1908) schreibt, daß in der chirurgischen Klinik zu Heidelberg nächst der Allgemeinnarkose von der Lokalanästhesie am meisten Gebrauch gemacht wird. „Wir bedienten uns ausschließlich des Novocain-Suprarenins in Tablettenform, in stets frischer Lösung und zwar in ½—1%-Konzentration."

Von 222 Operierten waren 205 schmerzfrei, 11 Operationen waren mit erträglichen Schmerzempfindungen verbunden, in 6 Fällen (Rippenresektionen und Kastrationen mit entzündlichem Gewebe) wurde auf Wunsch der Patienten die Narkose eingeleitet, doch war sie nur für kurze Zeit nötig, und der Verbrauch an Narkotikum gering. „Wir gingen oft bis zu 0,5 und 0,6 g Novocain, ohne den geringsten Nachteil davon gesehen zu haben. Unter den obengenannten Operationen waren *20 Bauchoperationen inkl. ventraler Blasenoperationen, 28 Extremitätenoperationen (Exartikulationen von Zehen, Fingern usw.), 11 Rektumoperationen, 53 Operationen am Halse (Strumen, Lymphdrüsengeschwülste), 11 Operationen am Thorax,*

16 Operationen an den Genitalien (Kastrationen, Penisamputation usw.). Sehr gut hat sich das Anästhesierungsverfahren bei Operationen am Gesichte und Kopfe bewährt (20 Operationen): *Lippen und Hautkarzinome.*

Stirnhöhlenempyemeröffnungen usw. wurden völlig schmerzfrei ausgeführt.

Hernien wurden mehr als 30 operiert; die Operation gelang fast immer schmerzlos. Das Geheimnis des guten Erfolges ist die Erfahrung. „Üble Zufälle nach Lokalanästhesie haben wir nicht erlebt, trotzdem wir dreist hohe Novocaindosen gaben, auch mittelbare Nachteile der Novocain-Suprarenin-Anästhesie haben wir nicht gesehen; die Wundverläufe waren nicht schlechter als sonst, eher besser. In den Händen eines rücksichtsvollen Arztes ist das Verfahren das ungefährlichste für den Patienten", weshalb man nach Möglichkeit bemüht sein soll, die Anwendung der lokalen Anästhesie mit Novocain auszudehnen.

Für die Lokalanästhesie ist die Vorbehandlung mit Sedativis in demselben Maße erwünscht, wie für die Allgemeinnarkose.

Dr. **Richard Cramer** (Inaugural-Dissertation, Freiburg 1908) berichtet auf Anregung von Prof. Krönig über neue Lokalanästhetika und schließt seine Arbeit mit folgendem Resumé: „Gestützt auf die vielen Erfolge, die mit Novocain auf den verschiedensten Gebieten der Anästhesie erzielt wurden, gestützt namentlich auf die Tatsachen, daß das Novocain sich durch eine absolute Reizlosigkeit im Gewebe auszeichnet, daß es 6mal weniger giftig als Kokain und zu allen Arten von Anästhesien zu gebrauchen ist, erklären wir das Novocain für das universellste, wenn nicht das beste jener Anästhetika und können erwarten, daß es sich *auf allen Gebieten der Anästhesie* einen ersten Platz erobern wird, namentlich aber als Lokalanästhetikum, wo es kraft seiner absoluten Reizlosigkeit alle anderen Mittel aus dem Felde schlagen wird."

Dr. **Raoul Blondel** (Revue de Thérapeutique 1908, No. 24) glaubt das Novocain als das idealste der Anästhetika bezeichnen zu dürfen, dessen wertvolle Eigenschaften sich jeder praktische Arzt zu Nutzen machen sollte. Es ist ihm gelungen, unter lokaler Novocainanästhesie selbst ausgedehnte

Operationen vorzunehmen, die bis zu einer halben ja bis zu ³/₄ Stunde und darüber dauerten. Selbst hohe Dosen, die durch wiederholte Injektionen bei längerem Operieren notwendig wurden, gaben niemals Anlaß zu irgendwelchen unliebsamen Erscheinungen. Zur Behandlung kamen zahlreiche *Perinaeoraphien, Lipomabtragungen, Synovialcysten und 3 Laparotomien.* Eine derselben mußte unter Chloroform zu Ende geführt werden, da sich die Notwendigkeit ergab, intestinale Verwachsungen zu lösen, was ohne Schmerzen so nicht möglich war. Die übrigen Operationen gestalteten sich völlig zufriedenstellend. „Besonders ein Fall wird mir lange im Gedächtnis bleiben. Es handelte sich um eine Frau von 70 Jahren mit Herzfehler und starkem Lungenemphysem. Sie fürchtete sich vor Chloroform, und ich selbst mußte hierfür ihre Befürchtungen teilen, weshalb ich ihr lokale Anästhesie vorschlug. Es wurden im ganzen 8 ccm einer 2%igen Novocainlösung in der Medianlinie des Abdomens injiziert. Inzision (12 cm) und die Teilung des Gewebes wie auch die Unterbindung der kleinen Gefäße gelang absolut schmerzlos. Eine geringe aber leicht erträgliche Empfindlichkeit verursachte die *Abtragung des Tumors.* Die Fertigmachung der Wunde einschließlich dem Vernähen und der Anlegung Michelscher Klammern wurde gar nicht empfunden, lediglich das Peritonaeum blieb etwas empfindsam. Während der ganzen Dauer der Operation hörte die Patientin, deren Gesicht durch einen Assistenten etwas verdeckt war, nicht auf, sich mit diesem zu unterhalten. Von Zeit zu Zeit nahm sie, soweit ihre Lage es ermöglichte, einige Schluck schwarzen Kaffees zu sich. Nachdem sie ins Bett zurückgebracht war, zeigte ihr Puls 80. Sie hatte keinen Brechreiz und konnte ohne weiteres flüssige Nahrung genießen. Der weitere Verlauf war überraschend günstig, trotzdem wurde zur doppelten Sicherheit 1 Spritze Morphium appliziert. Von der ersten Nacht an war der Schlaf tadellos, am folgenden Tage wurde ein leichtes Abführmittel gegeben, das gut vertragen wurde. Welch ein Unterschied im Vergleich zu den sonstigen Folgezuständen nach Laparotomien unter Chloroformnarkose." „Ich glaube daher, daß selbst dann, wenn es sich um Operationen wie *Ovarialcysten* usw. handelt, wo also ein mehr oder minder starkes Zerren am Peritonaeum unausbleiblich ist, man durch gütliches Zureden den Patienten zur Lokalanästhesie bewegen soll. Dieser Entschluß wird reichlich be-

lohnt durch das ungleich bessere Befinden nach lokaler Anästhesie als nach Totalnarkose."

Der Verfasser fixiert alsdann einige Grundregeln, nach denen man operieren soll, um die Chloroformnarkose mit Erfolg durch Novocain ersetzen zu können.

Bei der Intradermoinjektion soll die Nadel möglichst dicht unter der Oberfläche bleiben, und die Infiltration sich in der Richtung des beabsichtigten Schnittes ausdehnen. Die Anästhesierung muß Schritt für Schritt erfolgen und mit dem Beginn der Operation sollte gewartet werden, bis auf Nadelstiche nicht mehr reagiert wird. Bei der Infiltration von dickem Gewebe ist die Technik wesentlich einfacher, da man hier die Injektion mit weniger Nachdruck auszuführen hat. Für entzündetes oder nichtblutendes Gewebe empfiehlt es sich, pro 1 ccm 1 Tropfen der Suprareninlösung 1:1000 zuzusetzen. Kommt man mit dem Messer in Gewebsteile, die außerhalb der anästhetischen Zone liegen, so hat man hier erneut zu injizieren. Stets verwende man physiologische Kochsalzlösung als Lösungsmittel für das Anästhetikum, da sie unendlich viel besser vertragen wird als reines Wasser.

Nach erfolgter Operation ist bei lokaler Anästhesie auf exakte Wundnaht, besonders an der Oberfläche, großer Wert zu legen.

Irgendwelche Zustände, wie sie dem Kokain eigen sind, hat man nicht zu fürchten. Wenn nötig appliziert man in gegebenem Falle eine Spritze Morphium, oder empfiehlt als Anregungsmittel schwarzen Kaffee mit geringem Zusatz eines alkoholischen Getränkes.

Dr. Karl Borszéky (Sitzung der zweiten Jahresversammlung der ungarischen Chirurgen-Gesellschaft 1908) referierte über allgemeine und lokale Anästhesie. Zu letzterer gab er sein Urteil ab über die von ihm angewendeten Kokainersatzpräparate und führte über Novocain folgendes aus: „Es hat sich herausgestellt, daß Novocain in der gleichen Dosis wie Kokain die gleiche Wirkung auslöst, jedoch minder giftig ist als dieses und auf die Gewebe keinen schädigenden Einfluß ausübt. Lokal angewendet kann das Novocain selbst in größeren Dosen, wie solche bei einzelnen *schweren Hernienoperationen* nötig waren, als vollständig unschädlich bezeichnet werden. Es zeigten sich niemals Vergiftungssymptome oder eine Störung im Wundverlauf. Die Dauer der Anästhe-

sie ist beim Novocain eine längeranhaltende als bei den übrigen zur Anwendung gebrachten Anästhetizis."

Dr. A. Nast-Kolb (Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 33) bringt eine genaue Beschreibung der nicht ganz leichten Injektionstechnik bei *Hernienoperationen*, die in der chirurgischen Klinik zu Heidelberg (Hofrat Professor Dr. Narath) fast alle in lokaler Anästhesie ausgeführt werden.

„Als Anästhesierungsmittel benutzen wir ausschließlich eine 1%ige Novocainlösung. Diese wird zu jeder Operation frisch durch Auflösen von Novocain-Suprarenin-Tabletten (Tabletten A, Farbwerke Höchst) in steriler, physiologischer Kochsalzlösung hergestellt. Man kann von ihr ruhig bis zu 50 ccm injizieren, wir haben davon nie Nachteile weder örtliche noch allgemeiner Natur gesehen. Oft kommt man aber mit weit geringeren Mengen aus, mit 25–30 ccm. Die Injektionsnadel sei nicht zu kurz, 5–6 cm lang."

Sehr geeignet für die Lokalanästhesie sind alte Leute; ausgeschlossen werden grundsätzlich Kinder unter zehn Jahren. Operiert wurden in Lokalanästhesie:

1. Inkarzerierte Schenkel- und Leistenhernien. Auch eine etwaige *Darmresektion* erfordert nicht die Narkose, insofern man unnötige Zerrungen am Mesenterium vermeidet.

2. Freie Leistenhernien. Die Größe bietet kein Hindernis; es wurden über kindskopfgroße Hernien in örtlicher Anästhesie ohne Schwierigkeiten operiert.

3. Freie Schenkelhernien. Kontraindiziert sind Hernien mit ausgedehnten Verwachsungen zwischen Bruchsack und Bruchinhalt. Diese Operationen gestalten sich oft sehr schwierig, es lassen sich Zerrungen am Peritonaeum und Mesenterium nicht vermeiden. Hier reicht dann die örtliche Anästhesie nicht aus. Vor der Operation gibt Verfasser meist 0,01 bis 0,015 Morphium subkutan, zuweilen Skopolamin 0,0005. Bei 54 Hernien in diesem Jahre wurde auf der Klinik nur ein einziges Mal die Inhalationsnarkose zu Hilfe genommen. Im Verlaufe der Wundheilung wurde nie eine Störung beobachtet; Nekrosen oder Nachblutungen kamen nicht vor. Die Heilung erfolgte in der Regel per primam. Erwähnenswert ist der recht lebhafte Nachschmerz. Er beginnt eine Stunde nach Beendigung der Operation und hält drei bis vier Stunden an. Auch bei recht hohen Dosen von Novocain hat

Verf. niemals Vergiftungserscheinungen erlebt. Die Anästhesie wurde durchweg ausgezeichnet vertragen. Im ganzen wurden in den letzten 17 Monaten in lokaler Anästhesie operiert: *63 freie Leistenhernien, 9 freie Schenkelhernien, 2 eingeklemmte Leistenbrüche, 7 eingeklemmte Schenkelbrüche, 2 mit Resektion des brandigen Dünndarms; außerdem 4 Nabelbrüche und 7 epigastrische Hernien.*

Prof. Dr. A. **Narath** und Priv.-Doz. Dr. L. **Arnsperger** (Beiträge zur klinischen Chirurgie 1908, Bd. 59) veröffentlichen den Jahresbericht der Heidelberger chirurgischen Klinik für das Jahr 1907. Im Vorwort hierzu widmet der Bericht den allgemeinen Operationsmethoden einige Worte und führt folgendes aus: „Beiden Methoden der Anästhesie, der Inhalation und der spinalen Anwendung, ist ein wichtiger Konkurrent entstanden in der Ausbildung der lokalen Anästhesie. Wir benützen dafür mit vollem Erfolge 1%ige Novocainlösung mit einem geringen Zusatze von Suprarenin. Wer an seinem eigenen Körper sich von der tadellosen Wirkung der Novocain-Suprarenin-Anästhesie überzeugt hat, der wird ein begeisterter Anhänger des Verfahrens werden, und dem wird es wie ein Kunstfehler vorkommen, wenn jemand in Fällen, die sich für die lokale Anästhesie eignen, ohne zwingenden Grund zur Inhalations- oder spinalen Anästhesie greift. In der Anwendung und Ausbreitung der lokalen Anästhesie erblicke ich den größten Fortschritt, der im abgelaufenen Berichtsjahre auf der Klinik zu verzeichnen ist. „Von 1936 Operationen wurden 426 in Novocain-Suprarenin-Lokalanästhesie, 106 in Lumbalanästhesie ausgeführt. Da zufolge des Auftretens von postoperativen Pneumonien und Lungenembolien der Erfolg mancher wohlgelungenen Operation vereitelt wird, so ist nur natürlich, daß die durch Einführung der Novocain-Supraréninmischung ungefährliche und sichere Lokalanästhesie auch im klinischen Betrieb sich immer größerer Beliebtheit erfreut.

Hydrozelenoperationen, Kastrationen, Operationen an Fingern und Zehen wurden stets in Lokalanästhesie ausgeführt, sehr häufig wurde dieselbe bei *Strumen, Lymphomen* und in letzter Zeit auch bei *Hernien* und *einigen Laparotomien* angewandt. Die Zahl der Lokalanästhesien hat sich dementsprechend gegen das Vorjahr fast verdoppelt und verteilt sich wie folgt:

Dr. Colmers: *Chronische Entzündungen: tuberkulöse Lymphome.* In 38 Fällen wurde exstirpiert, in 13 Fällen inzidiert und exkochleiert; in 12 Fällen wurde mit *der Exkochleation auch die Exstirpation nicht erweichter Drüsen* verbunden. In 22 Fällen, darunter auch recht ausgedehnte Erkrankungen, wurde mit gutem Erfolge die regionäre Lokalanästhesie nach Braun (1 % Novocainlösung mit Suprareninzusatz) angewendet.

Idem: *Tumoren, benigne Strumen.* Es wurden im ganzen 89 Operationen ausgeführt, davon 42 in Lokalanästhesie (1 % Novocainlösung mit Suprareninzusatz), wobei in einem großen Teile der Fälle 1 Stunde vorher 0,01 Morphium und 0,0005 Skopolamin subkutan injiziert wurde. In 3 Fällen war mit lokaler Anästhesie begonnen worden; wegen starker Erregung und Schmerzäußerung der Patienten mußte später jedoch eine leichte Äthernarkose hinzugefügt werden.

Privatdozent Dr. Hirschel: *Karzinome des Magens. 22 Gastrostomien.* Die Operation wurde nach Witzel, etwas modifiziert nach Narath, ausgeführt und zwar immer in Lokalanästhesie, bis auf 2 Fälle, bei denen wegen Ängstlichkeit in Narkose operiert wurde; einer von diesen starb an Pneumonie.

Dr. v. Lichtenberg: *15 Fälle von tuberkulösen Hoden- resp. Nebenhodenerkrankungen.* Die Operationen wurden durchweg in Lokalanästhesie ausgeführt, deren Technik gegenwärtig gut ausgebildet ist. Es wurde immer hoch kastriert, der Samenstrang analysiert, das Vas deferens auf eventuelle tuberkulöse Erkrankung untersucht und unter Umständen hoch hinauf präpariert, um womöglich im Gesunden exstirpiert werden zu können.

Idem: *Hydrozelen.* 23 Fälle. Die Zahl dieser Operationen hat in dem Jahre etwas abgenommen, da viele Wasserbrüche mit Rücksicht auf den chronischen Platzmangel der Klinik ambulant operiert wurden. Die Lokalanästhesie, welche gewöhnlich noch etwa 2 Stunden nach der Operation anhält, ermöglichte es uns, Patienten, welche nicht allzuweit wohnen, ambulant zu operieren. Sie kamen nach 8 Tagen zur Entfernung der Nähte wieder.

Dr. Roith: *Mastdarmfisteln.* Operiert wurde 18mal. Spaltung mit dem Thermokauter auf der Hohlsonde. Nachbehandlung: Sitzbäder. 2mal wurde narkotisiert, 2mal lumbale, 14mal lokale Anästhesie angewandt. Die operierten

Patienten wurden nach 6—8 Tagen beschwerdefrei in häusliche Behandlung entlassen.

Hämorrhoiden: 6mal wurde lumbale, 3mal lokale, 5mal Allgemeinanästhesie angewandt. Bei der lokalen Anästhesie darf die Anästhesierung der Schleimhaut nicht unterlassen werden. Irgendwelche Störungen im Wundverlaufe sind nicht zu verzeichnen.

Prolapsus ani et recti: Es wurden 2mal lumbale, 1mal lokale und 1mal Allgemein-Anästhesie angewandt. Alle mit gutem Erfolg.

Prof. Dr. **Enderlen** (Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 39), Direktor der chirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Würzburg, berichtet unter anderem über 64 seit April 1907 ausgeführte *Strumektomien*, die fast stets unter Novocain-Lokalanästhesie operiert werden konnten. Verwendet wurde die 0,5%ige Novocainlösung mit Zusatz von Nebennierenextrakt. Am Abend vorher erhielten die Patienten 0,5—1,0 g Veronal, eine Stunde vor der Operation 3—7 dmg Skopolamin und 1—2 ctg Morphium, nur bei *Basedow* wurde Skopolamin fortgelassen.

Dr. **O. Stoll** (Medizinische Klinik 1909, No. 4) bewertet die *Lokalanästhesie* resp. die in Betracht kommenden Mittel nach *der Dauer ihrer Wirkung und ihrer Kombinationsfähigkeit mit Nebennierenpräparaten.* In systematischen Versuchen prüfte er Kokain und eine Reihe seiner Ersatzpräparate auf diese beiden Eigenschaften im Diakonissenhaus Bern (Prof. Dumont). Aus seiner sorgfältig skizzierten Arbeit entnehmen wir für Novocain, das mit Suprarenin (resp. Arterenol oder Homorenon) kombiniert, 31mal zur Beobachtung kam, folgende Angaben:

„Bei diesen Versuchen fallen besonders die starken Schwankungen in der Dauer der Anästhesie auf, trotzdem immer dasselbe Präparat Verwendung fand. 0,5%ige Lösung erzeugt eine Quaddelanästhesie von 30 Minuten, 1%ige Lösung eine solche von 45—60 Minuten Dauer. Bei subkutanen Injektionen von 1%iger Lösung blieb die Haut über der Injektionsstelle zirka 30 Minuten anästhetisch.

Die anämisierenden Eigenschaften des Novocains sind nicht sehr stark, doch kommen sie in Form eines kleinen anämischen Hofes um die Quaddel herum deutlich zum Vorschein.

Zusatz von Suprarenin, Arterenol oder Homorenon verstärkt die anästhesierende Kraft der Novocainlösung ganz bedeutend. Die Quaddel blieb mit 0,5%iger Lösung im Mittel 70—80 Minuten, mit 1%iger Lösung oft über 2 Stunden unempfindlich. Ebenso deutlich wird die anämisierende Kraft erhöht, was sich in der Bildung eines breiten anämischen Feldes um die Quaddel herum manifestierte."

Autor resümiert seine Beobachtungen hinsichtlich Novocain zu der Schlußfolgerung: „Novocain wirkt kräftig anästhesierend, weniger anämisierend. Nebennierenpräparate verstärken beide Eigenschaften in hohem Maße, so daß die Kombination als sehr zweckentsprechend bezeichnet werden muß."

Doz. Dr. Gunnar Nyström (Zentralblatt für Chirurgie 1909, No. 5) berichtet aus der chirurgischen Klinik des Kgl. Karolinischen Instituts zu Stockholm (Direktor Prof. Dr. Berg) über seine zweckmäßige Injektionsmethode von Novocain zwecks schmerzloser *Transplantation von Hautlappen.* Er weicht hierbei von dem sonst üblichen Modus ab, nach welchem an der zentralen Grenze der zu entnehmenden Hautstelle an Arm oder Bein in einer halb zirkulären oder zum Nervenverlaufe queren Linie die subkutane Injektion ausgeführt wird. Nyström hat es für zweckmäßiger befunden, durch eine perkutane Injektion in den Stamm des N. cutaneus femoris lateralis die Anästhesie hervorzurufen und dann die betreffenden Hautpartien auszuschneiden.



I = Injektionsstelle
A = Analgetische Fläche

Als Lokalanästhetikum benutzt Autor eine 1%ige Novocain-Lösung, der auf je 10 ccm noch 5 Tropfen einer 1%igen Nebennierenextraktlösung zugesetzt werden.

Zuerst wird in der Innenseite der Spina iliaca anterior superior, dann unterhalb dieses Fortsatzes eine Injektion gemacht und zwar in verschiedenen Tiefen, damit sicher wenigstens ein Teil der Flüssigkeit unter die Fascia lata, jedoch nicht zu tief, in die Muskulatur gelangt. 4—5 ccm obiger Mischung dürften meist genügen, um innerhalb von 10 Minuten eine vollständige Analgesie der betreffenden Fläche des Oberschenkels zu erreichen, welche Zeit man zweckmäßig zur Reinigung oder Abschneidung der Granulationen der Wunde benutzt.

In den Fällen, wo die Transplantation direkt, ohne Präparation der Wunde, gemacht werden kann, ist es somit möglich, die ganze Prozedur auch bei sehr großen Defekten, ganz schmerzlos auszuführen, abgesehen von dem einen Nadelstiche bei der Injektion.



Prof. Dr. A. Bier (Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 11). Der einfachste und natürliche Weg, um der Nervensubstanz sowohl im Stamme, als in dessen Ausbreitungen und Endigungen das Anästhetikum zuzuführen, ist die Blutbahn. Dieser Weg ist überall da gangbar, wo sich künstliche Blutleere anwenden läßt. Am vollkommensten würde sich vielleicht von der Arterie aus das Anästhetikum im Gliede verbreiten lassen. Das ist aber praktisch unbrauchbar, und so bleibt denn die überall leicht aufzufindende und mit einer kleinen und wenig eingreifenden Operation freizulegende Hautvene als Eingangspforte übrig. B. nennt das Verfahren, das er bisher bei weit mehr als 100 großen Operationen geprüft hat, *Venenanästhesie*. Ein zuverlässiges Instrumentarium ist für das Gelingen durchaus erforderlich. Als Anästhetikum benutzt B. eine 5%ige Novocainlösung; das Novocain wird in physiologischer Kochsalzlösung aufgelöst. Die höchste zulässige Dosis beträgt beim Erwachsenen 80 ccm der 5%igen Novocainlösung. Eine sehr vollständige Blutleere ist von der größten Wichtigkeit. Je gründlicher das Blut aus dem Abschnitte des Gliedes, der mit der Lösung durchspritzt werden soll, entfernt ist, um so besser und schneller tritt die Anästhesie auf. Die Anästhesie zwischen den beiden Binden, die sofort auftritt, nennt B. die direkte, die etwas später erscheinende unterhalb der unteren Binde die indirekte. Zur Einspritzung benutzt man möglichst eine größere Hautvene, die Vv. saphena magna, cephalica und basilica. Das Anästhe-

tikum soll stets in peripherischer Richtung eingespritzt werden. Will man die direkte Anästhesie benutzen, so muß man nahe an der zentralen Binde die Vene freilegen und die Kanüle einführen. Unter 134 Operationen war der Erfolg der Venenanästhesie gut in 115, befriedigend in 14, ungenügend in 5 Fällen. Die Venenanästhesie ist nur da angezeigt, wo unsere bewährten Methoden der Lokalanästhesie nicht ausreichen, also in erster Linie bei den sogenannten größeren Operationen an den Gliedern.

Die Rückenmarksanästhesie ist, ausgenommen bei Alters- und Diabetesgangrän, für alle Operationen an den Gliedmaßen, die unter künstlicher Blutleere ausführbar sind, nicht mehr angezeigt, denn die Venenanästhesie leistet hier dasselbe und stellt den schonenderen und ungefährlicheren Eingriff dar.

Prof. J. K. Spisharny (Russki Wratsch 1909, No. 9) ist von der Schleichschen Methode schon seit langem gänzlich abgekommen. Zur Anwendung gelangt jetzt eine 0,5%ige Novocainlösung und zwar zu 10—20 ccm. Außerdem *bestreicht S. während der Operation die Wundfläche* wiederholt mit 10%iger Novocainlösung, oder legt ein mit dieser Lösung getränktes Stück Verbandstoff in die Wunde, um die Schmerzhaftigkeit herabzusetzen. Selbst wenn 5—10 g der Lösung benutzt wurden, sind niemals Vergiftungserscheinungen beobachtet worden. Von Oktober 1906 bis Dezember 1908 wurden von 779 Operationen 383 unter Lokalanästhesie ausgeführt, ferner 14 unter Venenanästhesie nach Bier.

Fast alle *Hernienoperationen*, mit Ausnahme der sehr großen Brüche, *Gastroenterostomien, Appendektomien, Operationen an den Nieren, der Leber und Gallenblase, an den Genitalien, Varikozelen, Transplantationen usw.* wurden mit günstigstem Resultate in Lokalanästhesie ausgeführt, so daß ihre Anwendung aufs wärmste zu empfehlen ist.

Dr. L. A. Diwawis (Praktischeski Wratsch 1909, No. 11) bringt die Beschreibung eines Falles von *Pagetscher Krankheit*. Er entfernte mit Hilfe von 1%iger Novocain-Suprarenin-Lösung in Lokalanästhesie die Mamma mit der sie umgebenden Haut, indem er nach allen Richtungen 1½ cm gesundes Gewebe abnahm. Die Wunde wurde fest vernäht und verheilte bald. Nach 8 Tagen wurden die Nähte entfernt, und die Patientin entlassen.

Priv.-Doz. Dr. N. N. Petrow (Zentralblatt für Chirurgie 1909, No. 14) trat dem Gedanken näher, die *Abnahme der Vergiftungsintensität bei Injektionen toxischer resp. letaler Dosen von Novocain in abgeschnürte Körperteile* zu studieren. In dem Laboratorium der propädeut.-chirurgischen Klinik (Prof. W. A. v. Oppel) St. Petersburg wurde zuerst in 16 Versuchen an 10 Tieren die dosis toxica und die dosis letalis bei intravenöser Injektion in eine Ohrvene oder die große Vene des Oberschenkels ohne Abschnürung festgestellt. Alsdann wurde das Experiment nach Anlegen einer Schnürbinde wiederholt. Es zeigte sich, daß bereits nach 5–15 Minuten eine ziemlich vollständige Diffusion aus den Gefäßen in die Gewebe stattgefunden hatte, worauf dann auch bei längerem Verweilen der Binde keine weitere Entgiftung mehr herbeigeführt wurde. Die toxische Wirkung wurde bei Abschnürung um das 2–3 fache, die tödliche Wirkung um das 7–10 fache abgeschwächt. Durch 10 Tierversuche wurde ferner ermittelt, daß intravenös die Giftigkeit der Novocainlösung (7,5–30,0 %ig) mit der Höhe ihrer Konzentration proportional abnahm, während bei subkutaner Injektion dieser Unterschied nicht zutage trat. Wurde den intravenösen Injektionen eine Lösung von Nebennierenextrakt zugefügt, so verliefen die Vergiftungen zwar im allgemeinen milder, doch war die Abnahme weder bedeutend noch konstant.

Wurden an Stelle der Novocainlösung indifferente Indigokarminlösungen in die Vene des abgeschnürten Ohres injiziert, so trat die Diffusion deutlich nach 1–2 Minuten ein und erreichte ihr Maximum nach 15–20 Minuten. Waren beide Ohren gleichzeitig behandelt, das eine ohne und das andere mit Zusatz von Nebennierenextrakt, so blieb das letztere nach Lösung der Abschnürung länger blau gefärbt als ersteres, welcher Umstand möglicherweise bei der klinisch ausgeführten Venenanästhesie nützlich zu verwerten wäre, wo die Schmerzlosigkeit nach Lösung der Binde sehr schnell abklingt.

Dr. A. v. Lichtenberg (Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 16) führte an einer sehr großen, viele Hunderte von Fällen zählenden Beobachtungsreihe die Lokalanästhesie mit Novocain aus und ist überzeugt, daß das Mittel in den praktisch in Betracht kommenden Mengen und in der üblichen Anwendungsweise ganz und gar ungiftig ist.

In der Straßburger chirurgischen Klinik werden jetzt auch *größere Leistenhernien* mit 0,5%iger Novocain-Suprarenin-Lösung operiert, die aus den A-Tabletten vor jeder Operation frisch zubereitet wird.

Die technischen Fortschritte machen es möglich, diese Art der operativen Behandlung in ausgedehntem Maße zu gebrauchen und lassen erwarten, daß durch die Benutzung der Lokalanästhesie die absoluten Gefahren der Hernienoperationen auf ein möglichstes Minimum reduziert werden.

Dr. C. N. Le Brocq (The British Medical Journal 1909, No. 2517) stellte im pharmakologischen Institut der Universität Cambridge *Vergleiche zwischen Novocain und 10 anderen neuen Lokalanästheticis* an, die als Substitute für Kokain empfohlen werden. Im Laufe der Untersuchung schieden 6 derselben aus, da sie entweder zu hohe Giftwirkungen besaßen oder an anästhesierender Wirkung dem Kokain, welches den Versuchen als Maßstab zugrunde gelegt wurde, zu sehr nachstanden. Bei Prüfung des Einflusses, den die injizierte Substanz auf das umliegende Gewebe ausübt, zeigte Novocain keinerlei Schwellungen oder Hyperämie. Die Injektionsstelle war und blieb dauernd normal. Novocain war das einzige Präparat, welches dem Kokain in bezug auf Reizlosigkeit überlegen war, in gleicher Dosis den gleich starken anästhetischen Effekt ausübte und sich durch seine Ungiftigkeit auszeichnete.

Oberstabsarzt Dr. Hammer (Deutsche militärärztliche Zeitschrift 1909, No. 11) vermeidet *bei allen Bruch- und noch vielen anderen Operationen* die allgemeine Chloroformnarkose wegen ihrer Nachteile und Gefahren und wendet stets mit Erfolg das billigere örtliche Betäubungsverfahren nach Braun an. Die lokale Anästhesie wird ausgeführt mittels einer frisch abgekochten, physiologischen Kochsalzlösung, in der die steril gelieferten, unbegrenzt haltbaren Novocain-Suprarenin-Tabletten aufgelöst werden. „Erst seit der Einführung des fast ungiftigen Novocains in Verbindung mit den Nebennierenpräparaten ist das Verfahren wirklich geeignet, in größerem Umfange angewendet zu werden und nimmt durch seine vollständige Ungefährlichkeit und seine Zuverlässigkeit unstreitig den ersten Platz unter allen Methoden der örtlichen Betäubung ein."

Zur Anwendung gelangten stets 20 ccm einer 1prozentigen und 20 ccm einer ½prozentigen Novocainlösung. Die stärkere Lösung wurde in die Tiefe, in die Umgebung des Leistenringes und in den Samenstrang gespritzt, die schwächere in das Unterhautgewebe. In der Schnittlinie wurde, entgegen Brauns Vorschrift, zur schnelleren Herbeiführung der Empfindungslosigkeit eine Quaddelreihe nach Schleich angelegt. Im Moment der Isolierung und Abschnürung des Bruchsackhalses kann dann eventuell noch einmal eine Schmerzempfindung auftreten, was verhindert wird, wenn man kurz vorher noch einige Kubikzentimeter der stärkeren Lösung in das extraperitoneale Bindegewebe einspritzt. Dabei muß man sich hüten, in den Bruchsack hineinzuspritzen, weil dann keine genügende Wirkung erzielt wird. Heilung erfolgte immer per primam.

Prof. Dr. H. Braun (Beiträge zur klinischen Chirurgie, Jahrgang 62, 1909) gibt hier eine Übersicht über die in seinem Krankenhause im vergangenen Jahre unter Lokalanästhesie ausgeführten Operationen und schildert auch einige Abänderungen in der Methodik, die sich ihm seit dem Erscheinen der 2. Auflage seines Handbuchs als vorteilhaft erwiesen haben.

Im ganzen sind 1908 im Krankenstift Zwickau 1529 Operationen vorgenommen worden; die Medullaranästhesie wurde nur in fünf Fällen angewendet, da Braun sie für gefährlicher als die Allgemeinnarkose hält. — Allgemeinnarkosen wurden 1076mal eingeleitet, in Lokalanästhesie wurden 398 Operationen ausgeführt; nur bei dreien war die Lokalanästhesie ungenügend, so daß die Kranken narkotisiert werden mußten. — Zur Erzeugung der Lokalanästhesie benutzt Braun meist die ½%ige Novocainlösung mit geringem Suprareninzusatz, die er aus den Novocaintabletten A der Höchster Farbwerke bereitet; das in diesen befindliche Suprarenin ist unbeschränkt haltbar. — Für einige Operationen benutzt er eine 2%ige Novocainlösung, die aus den Novocaintabletten B dargestellt wird. — Den geringen Suprareninzusatz kann man nicht entbehren, da man sonst zuviel von dem Lokalanästhetikum brauchen würde, ganz gleich, welches Mittel man anwendet. Die Anwendung der genannten Tabletten ist notwendig, da nur durch diese die Gleichmäßigkeit der Suprarenindosis

gewährleistet wird. — Alle zur Operation erforderlichen Injektionen sollen vor Beginn gemacht werden, da die Anästhesie erst nach 5—10 Minuten eintritt; sofort nach der Injektion ist nur die kutane Quaddel anästhetisch, andere Gewebe nicht. — Nur selten, z. B. zur Entfernung von Fremdkörpern, wo ein glatter Schnitt durch normale Gewebe geführt wird, injiziert Braun in die Schnittlinie, sonst wird ausnahmslos das Operationsfeld total umspritzt; einzelne im Operationsfeld inserierende Nervenstämme werden direkt, durch Injektionen in ihre Umgebung anästhesiert.

Die ausgeführten Operationen verteilen sich folgendermaßen auf die einzelnen Körperregionen. Am *Kopf und Ohr* waren es 67, von denen 7 in Lokalanästhesie vorgenommen wurden; zwei von diesen letzteren waren größere Knochenoperationen (eine Schädelverletzung mit motorischer Aphasie und ein ausgebreitetes Kankroid der Stirn- und Schädelbeingegend). Die Anästhesie wurde ausnahmslos durch subkutane ringförmige Umspritzung des Operationsfeldes mit 1/2 %iger Novocainlösung bewirkt. Durch eine solche Umspritzung, welche an der Nasenwurzel beginnt und oberhalb der Ohrmuscheln bis zur Protuberantia occipit. extern. verläuft, lassen sich nicht nur die Weichteile, sondern auch der ganze Knochen des Schädeldaches für jede Operation ausreichend gefühllos machen. Durch diese Umspritzung wird das Operationsfeld auch anämisch, so daß weitere Maßnahmen zur Blutsparung überflüssig sind; Braun macht die Umspritzung deshalb auch in den Fällen, wo er sich zur Allgemeinnarkose genötigt sieht. — Knochenoperationen am mittleren und inneren Ohre sind für die Lokalanästhesie nicht geeignet.

Bei den 86 im *Gesicht, in Mund und Rachen* ausgeführten Operationen wurde 39 mal Narkose und 29 mal Lokalanästhesie angewendet; auch hier reichte die letztere mehrfach selbst für größere Operationen (Karzinomentfernung usw.) aus; will man Stirnhöhlenoperationen mit ihr ausführen, so muß der N. ethmoidalis in der Orbita anästhesiert werden. Hierzu sticht man eine lange Hohlnadel oberhalb des inneren Augenwinkels, sich stets am Knochen haltend, an der medialen Orbitalwand in die Tiefe und injiziert hier 5—10 ccm der 1/2 %igen Novocain-Suprarenin-Lösung. Außerdem wird die gleiche Lösung reichlich dicht an das Periost, längs der oberen Orbitalwand und der ganzen Vorderfläche der Stirn-

höhle injiziert. — Auch Hasenscharten lassen sich so, nach reichlicher Injektion der $^1/_2$%igen Lösung in die Spaltränder und an die Vorderfläche des lateralen oder (bei doppelseitiger Hasenscharte) beider Oberkiefer, ausführen; die Beschränkung der Blutung ist hier ganz besonders vorteilhaft. — 9 Fälle von *Massenextraktionen von Zähnen* wurden in Lokalanästhesie, 2 in Narkose ausgeführt, weil in diesen beiden Fällen, einer Kieferklemme wegen, die Anästhesierung des N. mandibularis nicht möglich war.

Von den *Halsoperationen* wurden 59 in Narkose, 43 in Lokalanästhesie ausgefüht. Für *Lymphomoperationen* ist die Technik die gleiche wie für Strumektomien (s. u.). Zur Ausführung der Laryngotomie und Laryngektomie wird an sechs Punkten eingestochen; Punkt 1 bezeichnet das untere, Punkt 4 das obere Ende (am Kinn) des beabsichtigten Schnittes, Punkt 2 und 6 liegen neben dem Kehlkopf am medialen Rande des Sternokleidomastoideus, 3 und 5 jederseits unter dem lateralen Rande des großen Zungenbeinhornes. Nach Markierung dieser Punkte werden zuerst von 3 und 5 aus jederseits mindestens 5 ccm $^1/_2$%iger Novocainlösung in das Lig. thyreohyoideum injiziert; durch diese Injektion wird der N. laryngeus superior anästhesiert. Dann folgen tiefe Injektionen von den Punkten 1, 2, 3, 5, 6 nach den verschiedensten Richtungen bis zur Seite und womöglich bis zur Rückenfläche des Kehlkopfes und der Trachea. Zum Schluß wird ringförmig die ganze punktierte Linie entlang injiziert. Im ganzen werden etwa 100 ccm der Lösung eingespritzt; nach 10—15 Minuten sind alle Teile des Operationsfeldes unempfindlich.

Ganz besonders segensreich erweist sich die Lokalanästhesie bei den *Strumektomien.* Die Technik Brauns bei diesen Operationen ist folgende: Von der $^1/_2$%igen Novocainlösung werden 75—100 ccm gebraucht, die aus 3—4 Novocain-Suprarenin-Tabletten A bereitet werden; die Lösung wird mit 5 ccm fassenden Rekordspritzen injiziert, aus denen die zum Auskochen benutzte Sodalösung sorgfältig entfernt werden muß. Auf die Spritze wird eine sehr feine kurze Nadel aufgesetzt, und mit dieser je eine kleine Hautquaddel gebildet, um die Einstichpunkte für die eigentliche Anästhesierung zu markieren. Für die meisten Strumen sind 5 solche Einstichpunkte nötig.

bei größeren manchmal auch 6. Die einzelnen Punkte sind wie folgt verteilt: Punkt 1 und 2 liegen ungefähr auf dem vorderen Rande des Sternokleidomastoideus, und zwar muß Punkt 1 oberhalb des oberen Endes des Ohrlappens und oberhalb des oberen Endes des Hautschnittes liegen. Punkt 3 liegt im Jugulum, Punkt 4 etwas weiter medialwärts als das mediale Ende des Hautschnittes; Punkt 5 in einiger Entfernung vom oberen Rande der Kropfgeschwulst. Von der Gesamtmenge der Lösung wird etwa die Hälfte von Punkt 1 und 2, die andere Hälfte von den übrigen Punkten aus injiziert; der größere Teil muß vom lateralen Rande aus eingespritzt werden, da hier fast alle sensiblen Nerven des Operationsfeldes liegen. – Die Injektionen beginnt man beispielsweise am Punkt 2, indem man die Hohlnadel senkrecht zur Hautoberfläche mehrere Zentimeter weit in die Tiefe bis annähernd in die Nähe des Kropfes einsticht. Hier werden 5 ccm der ½%igen Novocainlösung entleert. Dann wird die Nadel etwas zurückgezogen und in mehr schräger Richtung nach rechts und links, gegen Punkt 1 und 3 hin, bis in die Nähe der Kropfoberfläche eingestochen; man injiziert hier je 2½ ccm, weitere 5 ccm etwas oberflächlicher und schließlich nochmals 5 ccm dicht unter die Haut, alles gegen Punkt 1 und 3 hin. Ebenso verfährt man systematisch von den anderen Punkten her. Von Punkt 3 oder 5 aus muß man die Nadel bis an die Vorder- und Seitenfläche der Trachea heranführen. Wird dann 10 Minuten gewartet, so läßt sich die gesamte Operation absolut schmerzlos ausführen; die Dauer der Anästhesie ist länger als selbst zu sehr komplizierten Strumektomien erforderlich ist. Auch einen *endothorazisch gelegenen Kropf* hat Braun mit Hilfe der Lokalanästhesie operieren können.

Von 62 Operationen an *Brust und Rücken* hat Braun 14 in Lokalanästhesie vorgenommen, darunter Exzisionen von Lymphomen der Achselhöhle, von Tumoren der Schultergegend, Brustwand und Mamma, Rippenresektionen und Thorakotomien. – In der *Beckengegend* wurde zweimal unter Lokalanästhesie operiert.

Unterleibsbrüche wurden im Jahre 1908 im ganzen 119 operiert, davon 72 in Lokalanästhesie. – Für die Operation dieser Hernien ist zu berücksichtigen, daß die drei wichtigsten Nervenstämme, N. genito-femoralis, ilio-inguinalis und ilio-hypogastricus sämtlich nicht weit von der Spina anter. super.

liegen, in oder zwischen den Muskelschichten des M. obliquus und des M. transversus. — Die Injektionstechnik bei den einzelnen Formen der Hernien ist folgende: Reponibler *Leistenbruch.* Erforderlich sind 75 ccm ½%iger Lösung, bei doppelseitigem Bruch 125 ccm (3 resp. 5 Novocain-Suprarenin-Tabletten A). Zuerst werden durch Quaddeln zwei Einstichpunkte markiert, der eine drei querfingerbreit medial von der Spina ant. super., der zweite an der Basis des Skrotums, etwas unterhalb des äußeren Leistenringes. In Punkt 1 sticht man die Hohlnadel zunächst ins Unterhautzellgewebe, dann senkrecht zur Oberfläche durch die Faszie des M. obliquus externus in die Schichten des M. internus und transversus und entleert dort 5 ccm. Hierauf wird die Nadel etwas zurückgezogen, und in schräger Richtung nach der Spina zu werden wieder 5 ccm injiziert. Dies wiederholt man noch zweimal, stets die Nadel schräger stellend, so daß sie an das Darmbein anstößt. Ferner werden 10 ccm in die Richtung der Bruchpforte, die man durch den eingeführten Zeigefinger markiert, eingespritzt. Sodann sind nochmals 10 ccm von Punkt 2 aus subfaszial in den Leistenkanal und in die Umgebung des Samenstranges zu injizieren. Zum Schluß umspritzt man das ganze Operationsfeld rautenförmig nach Hackenbruch, wozu man wieder etwa 20 ccm braucht; 10 Min. nachher ist die Anästhesie vorhanden und erstreckt sich auch auf Peritonaeum, Bruchsack und Testikel. — Bei *doppelseitigen* Operationen werden zunächst auf beiden Seiten die Injektionen ausgeführt; die zuerst injizierte Seite wird auch zuerst operiert. — Ist der *Leistenbruch eingeklemmt oder irreponibel,* so kann man natürlich den Finger nicht als Orientierungsmittel brauchen; man führt an Stelle dessen die Nadel nach dem horizontalen Schambeinast soweit vor, daß man mit ihrer Spitze medial und lateral vom Bruchsackhalse auf den Knochen trifft. Von Punkt 2 aus injiziert man 10—20 ccm rings um den Bruchsackhals, in und vor den äußeren Leistenring, indem man die Bruchgeschwulst beiseite schiebt. — *Bei größeren Brüchen,* überhaupt in der Regel, wenn die Geschwulst *vor dem Leistenkanal* liegt, markiert man 4 Einstichspunkte: 1 wie oben, 4 auf der Vorderfläche des Skrotums unterhalb des Schnittendes, 2 und 3 seitlich vom Bruchsackhalse.

Schenkelbrüche. 4 Einstichspunkte sind zu markieren: Punkt 1 wie bei Leistenbrüchen, 3 und 4 medial und lateral

von der Bruchgeschwulst und den Enden des dem Ligam. Pouparti parallelen Schnittes, Punkt 4 unterhalb der Bruchgeschwulst. Die Injektionen werden zuerst, wie bei den Leistenhernien, gabelförmig subfaszial gemacht, die Nadel wird zu beiden Seiten des Bruchsackhalses bis an das Ligam. Pouparti herangeführt; von Punkt 4 aus spritzt man 10 ccm in die Umgebung des Bruchsackhalses und umspritzt schließlich das Operationsfeld subkutan.

Die Radikaloperationen der *Hydrozele* wurden fast sämtlich unter Lokalanästhesie vorgenommen. Bei ihnen ist die Anästhesierung des Samenstranges im äußeren Leistenringe das Wesentliche. Hierzu werden 10 ccm der ½ %igen Novocain-Lösung in den Samenstrang und in seine Umgebung injiziert; umspritzt man dann noch subkutan die Hälfte oder das ganze Skrotum, so ist das Operationsfeld vollkommen anästhetisch.

Bei drei *Blasenoperationen* wurde Lokalanästhesie angewendet; zweimal zur Sectio alta und einmal zur Anlegung einer Blasenfistel bei Peniskarzinom. Die Injektion erfolgt hier von zwei Stellen aus, von denen die eine unmittelbar über der Symphyse, die andere in der Medianlinie oberhalb des oberen Endes des notwendigen Hautschnittes liegt. Vom ersten Punkte aus werden 20 ccm der ½ %igen Lösung nach verschiedenen Richtungen in das Cavum Retzii, vom zweiten Punkte aus je 10 ccm unter die Faszie und in das Unterhautzellgewebe in der Schnittrichtung injiziert. Die Blasenwand muß manchmal noch für sich anästhesiert werden.

Am *Mastdarm* wurde die Hälfte der vorgenommenen Operationen (31) unter Lokalanästhesierung ausgeführt (21 mal Kauterisation von Hämorrhoiden, 1 Exzision eines Mastdarmpolypen, 3 mal bei Mastdarmfisteln und 6 mal bei Fissura ani). Bei diesen Operationen wurde stets der ganze Analteil unempfindlich gemacht.

An den *Extremitäten* wurde die Lokalanästhesie bei 97 Operationen in Anwendung gezogen, von denen es sich in 45 Fällen um Exartikulationen und Amputationen, in 10 Fällen um Gelenkoperationen, in 5 Fällen um Entfernung von Gelenkmäusen und luxiertem Meniskus, in 8 Fällen um Exstirpation von Tumoren verschiedener Art und in 6 Fällen um Spaltung von Abszessen und Panaritien handelte. Besonders eignet sich die Lokalanästhesie für die Arthrotomie des Kniegelenkes. — An der Hand wurden die Operationen im

Gebiete des N. ulnaris unter Anästhesierung dieses Nerven am Ellenbogen, sonst mittels zirkulärer Injektion an der Basis des Gliedes ausgeführt. — Zweimal wurde auch die Biersche Venenanästhesie ausgeführt, einmal eine Kniegelenksresektion unter Leitungsanästhesie des Nervus ischiadicus, des N. femoralis und des N. cutaneus femoris.

Zur Ausschabung von Fisteln wurde die Lokalanästhesie 3 mal gebraucht, zur Entfernung von Fremdkörpern 11 mal.

II. Novocain zur Lumbal- und Sakralanästhesie.

Prof. Dr. Opitz (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 18, pag. 860) hat, wie er nach einem im Ärztlichen Verein zu Marburg gehaltenen Vortrage berichtet, 25 *gynäkologische Operationen unter Lumbalanästhesie* ausgeführt, die durch Novocain-Einspritzung erzeugt worden war. Hiervon waren 16 *Laparotomien.* — Die eingespritzte Dosis betrug bei Dammoperationen 2 ccm der 5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung (= 0,1 g Novocain), bei Laparotomien 3 ccm (= 0,15 g Novocain). Diese Lösung wird entweder aus den käuflichen Novocain-Suprarenin-Tabletten „C" hergestellt, oder schon gebrauchsfertig in zugeschmolzenen Ampullen bezogen. „Bei den Operationen der mit Novocain ausgeführten Lumbalanästhesie ist der Erfolg fast durchweg ein guter. Die Kranken fühlten sich meist wohler als nach Allgemeinnarkose." — Bedenkliche Nebenwirkungen hat Verfasser nicht beobachtet, nur einigemal war nach der Operation der Puls vorübergehend klein und langsam. — Kopfschmerzen wurden fast nie bemerkt. Auch Erbrechen trat fast nur bei Laparotomien auf und ist wohl nicht auf die Wirkung des Novocains, sondern vielmehr auf die bei derartigen Operationen fast unvermeidliche Zerrung der Därme oder des Netzes zurückzuführen. Manchmal dürfte das Erbrechen auch dadurch entstehen, daß bei Umlagerung des Patienten aus der Beckenhochlagerung in die flache Lage eine geringe Gehirnanämie erzeugt wird. — Die Unempfindlichkeit trat nach 6—12 Minuten ein. Die Dauer der Anästhesie war sehr verschieden lang, 40 Minuten bis mehrere Stunden. — Wie schon andere Autoren hebt auch Opitz hervor, daß Störungen der Bewegungsfähigkeit nur in vorübergehender und nie in ausgesprochener Form beobachtet wurden. Als besonders empfehlenswert bezeichnet Prof. Opitz die Lumbalanästhesie vermittelst Novocain bei sehr herunter-

gekommenen oder alten Leuten, bei denen man sonst z. B. schwierige und langandauernde *Karzinomoperationen* nicht vornehmen könnte. — Auch das Bedenken, daß man bei der Lumbalanästhesie den Patienten zu viel zumute, da sie bei vollem Bewußtsein alle Vorbereitungen zur Operation vor sich gehen sehen, ist nach dem Verfasser nicht zu hoch anzuschlagen. Die meisten seiner Patientinnen zogen, belehrt durch die Erfahrung vorher operierter Frauen, den „Stich in den Rücken" der Narkose vor.

Prof. Dr. Krecke (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 6) hielt einen Vortrag über *Spinalanästhesie* in der gynäkologischen Gesellschaft zu München. Er hat das Verfahren an 35 Patienten ausgeführt. In 25 Fällen wurde Stovain, und in 10 Fällen Novocain verwendet. Nachwirkungen wurden 16 mal beobachtet und zwar unter 25 Stovainanästhesien 13 mal und unter den 10 Novocainanästhesien 3 mal. — Krecke empfiehlt die Anwendung der Lumbalanästhesie hauptsächlich für ältere Leute, Kranke mit Herzfehlern, Arteriosklerose und Lungenaffektionen, die auch an und für sich die Lumbalanästhesie besser als jüngere Leute vertragen. — In der *Gynäkologie* wird die spinale Anästhesie vorwiegend bei *Operationen am Damm und Scheideneingang* anzuwenden sein. Auch *Uterusexstirpationen* sind schon in dieser Weise vorgenommen worden.

Priv.-Doz. Dr. Richard Freund (Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 28) erwähnt als Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik in Halle a. Saale in seiner Arbeit *„Weitere Erfahrungen mit der Rückenmarksnarkose"*, daß die 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung C, welche in Ampullen à 3 ccm, gebrauchsfertig, im Handel zu haben ist, sich vortrefflich bewährt hat und eines der bestgeeigneten medullaren Narkotika repräsentiert. Er empfiehlt diese Lösung *bei größeren, auf die Vagina und eventuell noch auf die Leistengegend beschränkten Eingriffen* zu verwenden und zwar in Dosen von 2 ccm, entsprechend 0,1 g Novocain.

Prof. Dr. E. Sonnenburg (v. Leuthold-Gedenkschrift II. Band, 1906) berichtet über 82 mit Novocain ausgeführte Medullaranästhesien. „Die Operationen waren folgende: *Appendektomie 20, Amputatio recti 4, Stenosis flexur. sigm. 1, Hydrozele 9, Gastrostomie 5, Buboexstirpation 5, Kurettement und Kolporrhaphie 7,*

Hernia umbilic. 1, Herniotomie 11, Extremitäten-Operationen 7, Adnexoperationen 3, Laparotomie bei Ileus 1, Cholelithiasis 1, Leberabszeß 1, Enteroanastomose 1, Vaginale Totalexstirpation 1, Dammfisteloperation 1, Operation am Damm 1, Operation am Anus 2. Die Erfolge waren: vollkommene Anästhesie 76, unvollkommene 6, ausbleibend 0; Nebenwirkungen während der Operation: Erbrechen 5, Kollaps leichter Art 4; Nachwirkungen: Erbrechen selten, Kopfschmerzen und Nackenschmerzen hin und wieder, meist vorübergehender Natur, besonders bei hochgehender Anästhesie auftretend; Kreuzschmerzen beruhen auf Verletzungen des Kreuzbeins und sind von der Injektion unabhängig. In einem Falle langdauernde Kopfschmerzen und Doppelsehen; Ursache unbekannt, wahrscheinlich gar nicht in unmittelbarem Zusammenhange mit dem Mittel."

Die gewöhnliche Menge für eine Lumbalanästhesie bis zum Rippenbogen beträgt 0,12—0,15 g Novocain; benötigt man nur Anästhesie bis zum Damm, so dürfte 0,1 g Novocain genügen. Die 10%ige Novocainlösung wird in zugeschmolzenen, sterilisierten Glastuben vorrätig gehalten; jede Tube enthält in sterilisiertem, destilliertem Wasser 0,2 g Novocain, 5 Tropfen Solutio Suprarenini (1 : 1000) und 0,018 g Kochsalz. Von dieser Lösung benützt man im Durchschnitt 1½ ccm (= 0,15 g Novocain). Wenn man höher hinaufreichende Unempfindlichkeit erzielen will, so kann man auch bis zu 0,18 g Novocain injizieren. Beckenhochlagerung unterstützt sehr, besonders bei gynäkologischen Operationen, das Gelingen der Anästhesie. Die Injektion erfolgt zwischen 2. und 3. Lendenwirbel, wobei jedoch besonders darauf zu achten ist, daß der Liquor in reichlichem Strome abfließt, da sonst Mißerfolge eintreten, die ungerechterweise dem Novocain zur Last gelegt werden. — Zur Injektion werden 5 ccm Glasgummispritzen gebraucht; man zieht 3—4 ccm Liquor an und injiziert den Inhalt zurück. — Die Anästhesie tritt meist nach 3—5 Minuten ein. Es ist darauf zu achten, an welcher Stelle die Anästhesie beginnt, da man dann durch Lageänderungen die Lokalisation der Anästhesie modifizieren kann. — Die Dauer der Anästhesie betrug 1—2 Stunden, manchmal weniger, manchmal aber erheblich mehr. — Bei Laparotomien beobachtete Sonnenburg hin und wieder leichte Kollapse, die sich durch Stöhnen und Angstgefühle der Patienten dokumentierten. Verfasser ist der Ansicht, daß alle derartigen Zufälle als Operationsschock aufzufassen und nicht durch das Mittel verursacht sind.

Nach den gemachten Erfahrungen ist das Novocain in bezug auf sichere Wirkung und Gefahrlosigkeit auch für die Lumbalanästhesie ein gutes Mittel.

Sonnenburg, der sehr für die Lumbalanästhesie eintritt, will von dieser nur Fälle von akuter Peritonitis oder Sepsis ausgenommen wissen, da er hierbei 2 Todesfälle an eitriger Meningitis erlebt hat. — Besonders geeignet ist die Lumbalanästhesie mit Novocain wegen der Handlichkeit des Mittels für Schußverletzungen, also besonders für die Chirurgie im Kriege. Er schließt: „Nach den bisherigen eigenen Erfahrungen halte ich die Lumbalanästhesie mit Stovain bezw. Novocain unter Zusatz von Nebennierensubstanz für die beste Art der Rückenmarks-Anästhesie, und sie kann als eine praktisch brauchbare Methode der Anästhesierung empfohlen werden."

Priv.-Doz. Dr. Stieda (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 30) sprach in der Sitzung vom 7. März 1906 des Vereins der Ärzte in Halle a. S. über die Erfahrungen, die an der v. Bramannschen Klinik mit der *Lumbalanästhesie* gemacht wurden: „Es wird seit dem Herbst 1905 ausschließlich Novocain zur medullaren Narkose verwandt in der von den Hoechster Farbwerken mit Suprareninzusatz in den Handel gebrachten 5%igen Lösung (in Ampullen à 3 ccm). Als Injektionsstelle wird zumeist der Zwischenraum zwischen 2. und 3. Lendenwirbel gewählt, nach vorausgegangener Lokalanästhesierung der betreffenden Hautstelle durch Quaddelbildung. Die Hohlnadel wird in der Medianlinie eingestochen, der Mandrin vor Durchdringen der Dura entfernt, so daß sich dieser Moment sofort durch Abfluß von Zerebrospinalflüssigkeit kundgibt. Auf diese Weise ist man sicher, das Anästhetikum in den hinteren Teil des Subduralraumes zu injizieren. Von dem Abfließenlassen eines gewissen Quantums von Zerebrospinalflüssigkeit, bevor man injiziert, ist kein Vorteil zu erwarten. Forcierte Beckenhochlagerung wird nicht angewandt. Mißerfolge sind nicht zur Beobachtung gelangt, im Gegenteil, sämtliche medullaren Narkosen verliefen ohne Zwischenfall und ohne irgendwelche schädliche oder auch nur unangenehme Nachwirkung. Zu den ausgeführten Operationen gehörten: *Ober- und Unterschenkelamputationen (auch doppelseitige), Operationen wegen Rektalerkrankungen, Prostatektomien, Sectio alta, Radikaloperationen von Hernien u. a.*"

Dr. O. Hermes (Medizinische Klinik 1906, No. 13) berichtet im Anschluß an die Veröffentlichung Sonnenburgs über das gesamte an der chirurgischen Abteilung des Krankenhauses Moabit in Berlin beobachtete Material bezüglich der Rückenmarksanästhesie mit Novocain. Verwendet wurden sterile, in Tuben gebrauchsfertig vorrätig gehaltene 10%ige Novocain-Lösungen; jede Tube enthielt in 2 ccm sterilisiertem, destilliertem Wasser 0,2 g Novocain, 0,018 g Kochsalz und 5 Tropfen Solutio Suprarenini (1:1000). Die nötige Menge wird in eine 5 ccm fassende Spritze aufgesogen, und die Spritze dann auf die in den Wirbelkanal eingestochene Kanüle aufgesetzt; hierauf werden 3—4 ccm Spinalflüssigkeit angesogen, und nunmehr das Gemisch (Spinalflüssigkeit und Anästhetikum) langsam in den Duralsack injiziert. Die Anästhesie tritt durchschnittlich nach 3—5 Minuten ein. Die angewendete Menge betrug bei Operationen am Damm 0,1—0,125 g, bei Laparotomien 0,15—0,18 g Novocain. Im ganzen sind mit Novocain 162 Medullaranästhesien bei folgenden Operationen ausgeführt worden: *Extremitäten-Operationen 23, Buboexstirpationen 11, Operationen am Damm und Anus 12, Kürettement und Kolporrhaphie 9, Amputatio recti 4, vaginale Totalexstirpation 2, Hydrozele 12, Phimose 2, Zystostomie 2, Herniotomie 18, Adnexoperationen 5, Appendektomien 45, Appendizitis 1, Stenosis flex. sigm. 1, Bauchwandhernie nach Laparotomie 1, Laparotomie bei Ileus 2, Probelaparotomie 1, Anus praeternat. 1, Enteroanastomose 1, Hernia umbilicalis 1, Gastrostomie 5, Gastroenterostomie 1, Cholelithiasis 1, Leberabszeß 1.* In diesen 162 Fällen trat 150mal vollkommene und 9mal unvollkommene Anästhesie ein, 3mal blieb dieselbe aus. Durchschnittlich trat die Anästhesie nach 3—5 Minuten ein und reichte meist bis zum Rippenbogen. Die Dauer der Anästhesie betrug meistens 1—2 Stunden, selten kürzere, mehrmals aber längere Zeit und zwar im Maximum bis zu 4 Stunden. Die 9 Fälle von unvollkommener Anästhesie bezieht der Verfasser auf Fehler in der Technik. — Häufig wurde Beckenhochlagerung vorgenommen, besonders bei abdominalen Operationen. „Während bei Verwendung von Stovain stets neben der Anästhesie auch eine Lähmung der unteren Extremitäten vorhanden war, war die Wirkung des Novocains auf die motorischen Wurzeln eine viel geringere." — Als Nebenwirkungen wurden mehrfach leichte Kollapse beobachtet, aber fast nur bei Bauchoperationen, so daß höchstwahrscheinlich nicht das Novo-

cain, sondern der Operationsschock und die psychische Erregung die Hauptschuld daran hatten. Ferner wurde in einer Anzahl von Fällen über Kopf- und Nackenschmerzen als Nachwirkungen geklagt, selten trat auch Erbrechen ein; beide Wirkungen verschwanden in der Regel binnen weniger Tage. — „Auf Grund der Erfahrungen, die wir an nunmehr 367 Fällen von Rückenmarksanästhesie gemacht haben, glauben wir wohl mit voller Berechtigung sagen zu können, daß bei Anwendung des Stovain-Adrenalins und des Novocain-Suprarenins die Methode einen Grad der Sicherheit und relativen Gefahrlosigkeit erreicht hat, der sie zu allgemeiner Anwendung durchaus geeignet macht. Insbesondere haben wir den Eindruck, daß Neben- und Nachwirkungen beim Novocain quantitativ und qualitativ verhältnismäßig so geringe sind, daß seine Anwendung in außerordentlich vielen Fällen als die gefahrloseste Methode der Anästhesierung empfohlen werden kann."

Kontraindiziert ist die Rückenmarksanästhesie bei allgemein septischen Erkrankungen; hier besteht die Gefahr, daß sich von der Injektionsstelle aus eine eitrige Meningitis entwickeln kann. — Unbedingt den Vorzug verdient die Medullaranästhesie bei allen Operationen an den unteren Extremitäten, am Damm, Anus und bei den vaginalen gynäkologischen Operationen. Ein weiteres Feld für ihre Anwendung findet sie bei allen Erkrankungen des Herzens und der Lunge, ganz besonders bei Personen in vorgerückterem Alter; gerade diese haben nach unseren Erfahrungen stets die Lumbalanästhesie ganz ausgezeichnet vertragen. „Wir sind auf diese Weise in die Lage versetzt, bei ihnen noch Operationen auszuführen, die wir sonst kaum noch wagen würden zu unternehmen. Ich erinnere nur an Amputationen bei schwereren Diabetikern, an Darmresektionen bei gangränösen Hernien und anderes mehr." Von Bauchoperationen sind besonders die unterhalb des Nabels ausgeführten für die Rückenmarksanästhesie geeignet, aber auch Operationen in höheren Regionen, z. B. an den Gallenwegen. — Mit Hilfe dieser Methode hat Hermes u. a. eine 78jährige Dame mit schwerer Myokarditis und diffuser Bronchitis, die sich in schwerem Schock wegen 3 Tage bestehendem *Gallensteinileus* befand, mit glücklichem Ausgange operieren können, desgleichen *komplizierte Myomotomie* bei einer Patientin mit Anämie und schweren Herzveränderungen.

Priv.-Doz. Dr. Paul Lazarus (Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie Band X, Heft 2, 1906) arbeitete über die *„Rückenmarksanästhesie im Dienste der physikalischen Therapie"*. Er hat zu diesem Zwecke mehrfach die in Originalampullen befindliche, gebrauchsfertige 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung C intradural in Dosen von 2 ccm verwendet und zwar besonders zur unblutigen *Dehnung des Ischiadikus bei Ischias* und zur *Remobilisierung von Kontrakturen;* von einer Beckenhochlage der Patienten wurde stets abgesehen. Nach erfolgter Lumbalinjektion der 5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung pflegen gewöhnlich zuerst die Sehnenreflexe und die Schmerzempfindung zu erlöschen, dann folgt die Motilität und die übrigen Empfindungsqualitäten einschließlich der tiefen Sensibilität. Die Dauer der Novocain-Analgesie beträgt 2—3 Stunden. — Innerhalb 12—24 Stunden sind die Funktionsstörungen wieder ausgeglichen. — Die Rückenmarksanästhesie wurde ferner angewendet *bei den Krisen der Tabiker, bei intensiven Beinzuckungen, bei multipler Sklerose und bei Paraplegia dolorosa infolge einer Rückenmarkskompression durch Wirbelkarzinom.*

Prof. Dr. A. Rosthorn (Medizinische Klinik 1906, No. 37) benutzt Novocain zur Rückenmarksanästhesie, indem er 0,1 bis 0,15 g zwischen 1. und 2. Lendenwirbel injiziert. Vor der Operation werden 0,0003 g Hyoszin und 0,007 g Morphium zweimal subkutan injiziert. Angewandt wurde diese Methode vor allem *bei ventralen und vaginalen Coeliotomien;* sie ließ nur bei chronisch entzündlichen Prozessen oder bei ungewöhnlich starkem Zoge an dem Uterus abwärts im Stiche. Außer in diesen Fällen sind unvollkommene Resultate bei einiger Achtsamkeit leicht ganz zu vermeiden. Üble Zufälle während der Anästhesie gab es keine, von Nachwirkungen geringgradiges Erbrechen, Kopf- und Nackenschmerzen, zweimal vorübergehende Lähmung, jedoch keinerlei auffällige Temperatursteigerungen.

Dr. St. Pantovic (Časopis lékařův českých 1906, No. 37/38) hatte unter 100 Fällen von lumbaler Anästhesie mit Novocain (0,12—0,17 g Novocain + 0,5 ccm einer 1 promill. Suprareninlösung) 86 mal eine vollständige, 3 mal eine unvollständige Anästhesie; 3 mal blieb sie ganz aus, und 8 mal mußte die Allgemeinnarkose angeschlossen werden. Das Novocain be-

sitzt keine unangenehme Nebenwirkungen im anästhetischen und postanästhetischen Stadium.

Dr. O. Hermes (Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 40) berichtet über 3 von ihm in Lumbalanästhesie operierte Fälle von *Gallensteinileus.* Ein Fall verlief tödlich; derselbe zeigte schon zur Zeit der Operation bestehende ausgedehnte Geschwürsbildung, die sich über weite Strecken des Darmes erstreckte. Die Novocain-Lumbalanästhesie in den beiden letzten Fällen bewährte sich sehr. Gerade Personen im vorgerückten Alter scheinen diese gut zu vertragen; außerdem machte Verfasser die Beobachtung, daß das Novocain die Peristaltik des Darmes lebhaft steigert.

Dr. Lindenstein (Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 45) berichtet über 150 Fälle von Lumbalanästhesie, die im städtischen Krankenhause zu Nürnberg ausgeführt wurden. Angewendet wird jetzt ausschließlich Novocain, da es keine Gewebsschädigungen hervorruft. Die vorgekommenen Versager führt Verf. allein auf technische Fehler zurück. Bei *Operationen am Damm und den Genitalien* wurden 2,0–2,5 ccm der 5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung C zwischen 3. und 4. Lendenwirbel, bei allen anderen Eingriffen zwischen 2. und 3. Lendenwirbel injiziert und zwar in sitzender Stellung des Patienten. Operiert wurden Patienten im Alter von 16–82 Jahren, und scheint die Lumbalanästhesie besonders von alten und dekripiden Leuten gut vertragen zu werden.

Schwere Nach- und Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Kontraindikation bildet eine im Körper vorhandene Eiterung und frische Lues. Zur Operation kamen in der Mehrzahl *Hernien, ferner Amputationen und Osteotomien an den unteren Extremitäten, Appendizitis and eine Laparotomie wegen Ovarialtumors.*

Oberarzt Dr. R. Henking (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 50) äußert sich über die an der chirurgischen Universitätsklinik zu Marburg (Geheimrat Prof. Dr. Küster) in einem halben Jahre ausgeführten 160 Lumbalanästhesien. Zur Verwendung gelangte ausschließlich die 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung C und zwar 1–2 ccm, je nach Größe des vorzunehmenden Eingriffes. Nach erfolgter Injektion wurden die Patienten in Beckenhochlagerung ge-

bracht, bis die Anästhesie am Operationsgebiet angelangt war. Danach wurde der Patient wieder in horizontale Lage gebracht, womöglich mit erhöhtem Kopf. Die Anästhesie trat durchschnittlich nach 3—4 Minuten ein, war aber in einigen Fällen erst nach 20 Minuten genügend weit vorgeschritten und dauerte im Mittel 2½ Stunden. Die jüngsten Patienten waren Kinder von 5 Jahren, der älteste Patient war 77 Jahre alt. Angewandt wurde die Lumbalanästhesie besonders bei *Perityphlitis und Hernienoperationen, in der Dammgegend, an den Geschlechtsorganen und den unteren Extremitäten.* Autor ist mit den Erfolgen der Lumbalanästhesie bis jetzt außerordentlich zufrieden. „Die nur in einer geringen Zahl auftretenden Nachwirkungen wiegen nicht schwerer wie bei der Allgemeinnarkose. Linderung brachte in leichten Fällen von Kopfschmerz immer *0,3 g Pyramidon,* in ganz schweren Fällen eine Morphiuminjektion. Wertvoll ist die Möglichkeit, während der Operation von dem Patienten die Erlaubnis zu einem größeren Eingriffe einzuholen. In der Regel kann man den Narkotiseur entbehren, was besonders bei Operationen auf dem Lande von Bedeutung ist. Die Gefahr für das Leben scheint geringer zu sein als bei der Narkose. Eine postoperative Pneumonie haben wir niemals beobachtet. Zu verwerfen ist die Lumbalanästhesie bei schwer septischen, ängstlichen oder aufgeregten Patienten. Da unsere Erfolge mit dem Novocain nichts zu wünschen übrig lassen, haben wir uns noch nicht veranlaßt gesehen, ein anderes Anästhetikum zu benutzen. Gerade die bedrohlichen Zufälle, die verschiedentlich mit anderen Präparaten beobachtet worden sind, besonders eine Beeinflussung des Atemzentrums, sind bei uns bisher niemals vorgekommen."

Dr. Otto Steim (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 50) gibt einen Bericht über 59 *Lumbalanästhesien aus der chirurgisch-gynäkologischen Abteilung* des St. Bernwardskrankenhauses in Hildesheim (Oberarzt Dr. Hölscher). Es wurde ausschließlich die 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung C benutzt, in der Regel 2—3 ccm; nur zweimal wurde diese Dosis überschritten. Die Resultate sind als sehr günstig zu bezeichnen. Vollkommen war die Anästhesie 53 mal, 4 mal war sie unvollkommen, 2 mal blieb sie aus. Übelkeit und Erbrechen wurde 5 mal verzeichnet, Kopfschmerzen bei einzelnen Fällen, meist nur vorübergehend und nicht heftig.

Gangrän oder Störungen der Heilung wurden nie beobachtet. Zur Infiltrations- und zentralen Leitungsanästhesie wurden mit sehr gutem Erfolge die A- und die B-Tabletten verwendet.

Dr. C. Hofmann (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 52) versucht an Hand von 120 Fällen aus der chirurgischen Abteilung des Neuen Krankenhauses zu Kalk-Köln zu zeigen, daß man bei der *Lumbalanästhesie mit einer größeren Verdünnung des Anästheticums und einer kleineren Dosis desselben* ebenso weit kommen kann, wie mit den größeren Dosen des Mittels. Autor ist dabei von der 5%igen Lösung zur 3, 2 und schließlich gar 1%igen Lösung gelangt. Allerdings ist auch bei den niedrigen Konzentrationen ein gelegentliches Versagen nicht ausgeschlossen. Die *Herstellung der Lösungen* sollte stets selbst vorgenommen werden. Man wiegt sich 0,2 g Novocain ab, löst dieses Quantum in einem sterilen Kölbchen mit 21 ccm destillierten Wassers, welches vorher gekocht ist. Dann kocht man die Lösung bis auf 20 ccm ein und läßt nun die Flüssigkeit in dem mit sterilem Wattepfropf verschlossenen Kölbchen erkalten. Nach dem Erkalten setzt man 20 Tropfen einer Suprareninlösung 1:1000 mittels eines sterilen Augentropfgläschens zu und hat nun eine gebrauchsfertige 1%ige Novocainlösung, die in jedem ccm: 0,01 Novocain + 1 Tropfen Suprareninlösung (= 0,00005 Suprarenin) enthält. Hiervon werden lege artis 5—7 ccm injiziert. Beckenhochlagerung wurde nie gemacht, womöglich der Kopf und Oberkörper etwas erhöht. Die analgetische Zone reicht bei jenen Dosen oft bis zum Rippenbogen und darüber hinaus. Die Empfindlichkeit des Peritonaeum parietale wird durch die Anwendung verdünnter Lösungen nicht vollständig aufgehoben.

Dr. J. H. Swanton (The Medical Press, 1906, No. 3529) unterzog im Kensington General Hospital eine 44jährige Patientin unter Lumbalanästhesie der *Hysterektomie wegen Fibroms.* Es wurden 3 ccm der 5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung injiziert. 1¹/₂ Stunde nach erfolgter Injektion war der Tumor entfernt, er hatte ein Gewicht von 1587 g. Erst gegen Ende der Operation, beim Zerren an den Eingeweiden, klagte Patientin über Schmerzen, weshalb Alkohol-Äther-Chloroformnarkose eingeleitet wurde. Nach 3¹/₂ Wochen konnte Patientin aus dem Krankenhause entlassen werden.

Dr. Offergeld (Zentralblatt für Gynäkologie 1907, No. 10) schlägt zur *Vermeidung von Kopfschmerzen* nach lumbaler Anästhesie vor, keine größeren Flüssigkeitsmengen zu injizieren und außerdem vorher 1,5—2,0 ccm Liquor cerebrospinalis abfließen zu lassen. Treten aber trotz dieser Prophylaxe Kopfschmerzen nach der Medullaranästhesie auf, so kommt neben Hochlagerung des Kopfes als letztes Mittel die druckentlastende Lumbalpunktion in Betracht. Von 22 Fällen genügte 5 mal eine interne Medikation, wo diese versagte, wurde, frühestens jedoch am 2. Tage, die Punktion vorgenommen. Der Erfolg trat hier innerhalb 30 bis 40 Minuten prompt ein.

Dr. Friedrich Merkel (Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 15) wendet nach den jetzt in die Tausende gehenden günstigen Resultaten mit Novocain bei Lumbalanästhesie diese Methode in seiner geburtshilflich gynäkologischen Privatpraxis an. Autor ist mit seinen Erfolgen (Lösung C) zufrieden und hofft, daß diese Methode sich bei weiterer Vervollkommnung in der *Geburtshilfe* des prakt. Arztes bald einen Platz neben dem Chloroform erobern wird, denn in keinem Falle war ein ungünstiger Einfluß auf die Wehentätigkeit zu konstatieren. „Mit Abklingen der Novocainwirkung ist die Schmerzhaftigkeit der Nachwehen dieselbe, wie sonst auch. Die Regelmäßigkeit derselben blieb stets unbeeinflußt, die Sekalewirkung war jederzeit eine vorzügliche."

Dr. Canny Ryall (The Medical Press 1907, No. 3562 und British Medical Journal 1907, No. 2440) operierte eine 40jährige, an *Wanderniere* leidende Patientin. Die *Nephropexie* wurde unter Novocain-Spinalanalgesie vorgenommen und konnte tadellos durchgeführt werden. In seinem ausführlichen Bericht erwähnt Autor, daß er in England als Erster das Novocain zur Lumbalanästhesie benutzt hat und es *stets mit synthetischem Suprarenin kombiniert.* Nach seinen Erfahrungen ist diese Methode dazu berufen, in der Chirurgie eine dominierende Stellung einzunehmen, da sie ganz besonders geeignet ist bei Herzkranken, Gichtikern, Alkoholikern, älteren Leuten und solchen, bei denen nach schwerer *Operation der unteren Extremitäten, bei Prostatektomien, strangulierten Hernien etc.* Schock zu befürchten ist. Bei *Laparotomien* wurde die Novocain-

Spinalanalgesie vorteilhaft mit dem Morphin-Skopolamindämmerschlaf kombiniert.

Da sich ihm das Novocain nach zahlreichen Experimenten bei weitem als das beste Anästhetikum bewährt hat, so wendet er dieses jetzt ausschließlich an und zwar jeweils 10 ccm einer 1%igen Lösung, mit der er bessere Resultate erzielte als mit der 10, 5 und 2%igen Lösung. Vor der Injektion erhält der Patient eine Portion Rizinusöl und *Pyramidon*, letzteres eventuell auch nach der Operation. Der Kopf muß etwas erhöht gelagert werden.

Primarius Dr. Hermann von Erlach (Ärztliche Berichte des Maria Theresia Frauen-Hospitales in Wien 1906/1907) berichtet über ca. 130 Operationen, die unter Lumbalanästhesie mit Hilfe von Novocain ausgeführt wurden. Hierdurch verringerte sich die Anzahl der Chloroform-Narkosen ganz bedeutend. Der Direktor selbst, wie auch der leitende Arzt Dr. Rupp waren mit den erzielten Erfolgen durchweg äußerst zufrieden und halten diese Methode für eine wertvolle Errungenschaft der Heilkunde. Üble Zufälle wurden nicht beobachtet, nur einige junge, auch sonst nervöse Frauen klagten über Kopfschmerzen.

Ärztlicher Bericht über das Jahr 1908: „Lumbalanästhesie wurde in 89 Fällen angewendet, und zwar kam ausnahmslos Novocain-Suprarenin zur Verwendung. Das Präparat war tadellos und wir haben in keinem Falle über einen unangenehmen Zwischenfall zu klagen."

Dr. E. Veit (Beiträge zur klinischen Chirurgie 1907, No. 3) spricht sich über die Lumbalanästhesie im Rückblick auf 150 Fälle aus dem Diakonissenhause zu Stuttgart (Chirurgische Abteilung Prof. Dr. Steinthal) wie folgt aus: „Unsere persönlichen Erfahrungen gehen dahin, daß die Rückenmarksanästhesie mit Novocain, vorsichtig ausgeführt, in ihren unmittelbaren Erfolgen gefahrlos ist, und daß auch nachträglich von seiten des Rückenmarks Gefahren nicht zu erwarten sind. Die *Vorteile gegenüber der Allgemeinnarkose*, die natürlich bloß eine Einschränkung, niemals eine Verdrängung durch die Rückenmarksanaesthesie erfahren wird, sind sowohl für den Kranken als auch für den Arzt mannigfach. Die Technik ist leicht erlernbar und erübrigt weitere Assistenz. Die Anästhesie tritt rasch und meist

vollkommen ein, ermöglicht manchen Eingriff, an den der Operateur früher wegen Herz- oder Lungenkomplikation zögernd oder vielleicht auch gar nicht heranging. Er kann sein Augenmerk ganz auf das Operationsfeld richten, wird nicht gelegentlich durch eine Rasselnarkose beunruhigt oder mitten in der Laparotomie durch eine störende Bauchpresse behindert. Insbesondere dürfte sich die Rückenmarksanästhesie bei dringlichen Operationen empfehlen. Was das psychische Verhalten der Kranken betrifft, so haben wir hierin keine ungünstigen Erfahrungen gemacht."

Dr. Josef Boross (Budapesti Orvosi Ujság, Sebészet 1907, No. 30) referiert über *100 Lumbalanästhesien*, die er vergleichend *mit Kokainersatzpräparaten* vorgenommen hat. Die toxische Wirkung war, sowohl während als auch nach der Operation, am geringsten und seltensten beim Novocain, so daß ihm B. den Vorzug gibt.

Dr. E. Canny Ryall (The Medical Press 1907, pag. 659) bringt die Krankengeschichten weiterer fünf Fälle von Operationen unter Lumbalanästhesie mit Novocain, um seine Kollegen zu ermuntern, sich dieser idealen Methode zuzuwenden. Trotzdem einer der Patienten an akuter Lungentuberkulose, und zwei an starken Herzfehlern litten, waren dieselben durchweg frei von unliebsamen Störungen, wie Kopfschmerzen und Erbrechen. In keinem der Fälle fühlte ein Patient irgendwelche Schmerzen während der Operation.

Erster Fall. *Prostatektomie von der Blase aus.* Patient 60 Jahre. Mitralinsuffizienz und Rasselgeräusche der Lunge auf beiden Seiten. Nach intralumbaler Injektion von 3 ccm isotonischer, 5%iger Novocain-Suprarenin-Lösung wurde die Blase mit Borsäurelösung, und nachfolgend mit Suprareninlösung, ausgewaschen, alsdann die Blase geöffnet, und nach Entfernung eines taubeneigroßen Blasensteins die Prostatektomie ausgeführt. Der Blutverlust war ein sehr geringer. Während der Operation wurde andauernd Konversation mit dem Patienten getrieben. Nach glatter Rekonvaleszenz verließ dieser die Klinik.

Zweiter Fall. *Strangulierte Hernia femoralis.* Patient 33 Jahre. Schwacher, fadenförmiger Puls, wiederholtes Erbrechen. Patient neigt zur Ohnmacht, vorgeschrittene Lungentuberkulose. Es wurden 8 ccm Spinalflüssigkeit abgelassen, und

alsdann ebenso viele Kubikzentimeter einer 1%igen Novocain-Suprareninlösung injiziert. Die Operation wurde außerordentlich gut vertragen, leider erlag der Patient 11 Tage später seiner Tuberkulose.

Dritter Fall. *Strangulierte Hernia inguinalis.* Patient 45 Jahre. Stundenlanges Erbrechen. Eine Stunde nach der Einlieferung wurde unter Spinalanalgesie, mittels 10 ccm einer 2%igen Novocain-Suprarenin-Lösung, die Herniotomie vorgenommen. Der Zustand des Patienten während der Operation war überraschend gut, keinen Moment wurden irgendwelche Neben- oder Nacherscheinungen konstatiert, die Heilung erfolgte per primam. Eine weitere Anzahl von Hernienoperationen in Novocain-Suprarenin-Anästhesie verliefen gleich günstig.

Vierter Fall. *Rektum-Karzinom.* Patient 55 Jahre, äußerst nervös zufolge der heftigen Schmerzen, vorgeschrittene Arteriosklerose, schwerer Herzfehler. Da die in Spinalanalgesie vorgenommene Untersuchung ergab, daß die Wucherung das umliegende Gewebe stark ergriffen hatte und eine Exzision unmöglich war, so blieb nur die *Kolostomie zur Anlegung eines künstlichen Afters* übrig, die 6 Tage später vorgenommen wurde. Nach Ablassen von 12 ccm Spinalflüssigkeit wurde mit Hilfe der 2%igen Novocain-Suprarenin-Lösung vollkommene Anästhesie erzielt. Der chirurgische Eingriff wurde sehr gut ertragen, was in Anbetracht der schweren Aortenerkrankung des Patienten besonders hervorzuheben ist, da jene eine Totalnarkose nach Ansicht der vorher konsultierten Ärzte als direkt kontraindiziert erscheinen ließ. Der *Anus artefícialis* funktionierte gut; der Verbandwechsel wurde jedesmal in Novocain-Suprarenin-Anästhesie vorgenommen, so daß jene Methode in diesem Falle viermal zur Anwendung kam und sich stets hervorragend bewährte.

Fünfter Fall. *Rektum-Karzinom, Exzision von der Sakralseite aus.* Patient 57 Jahre. Nach einer voraufgegangenen Kolostomie gelang es den Patienten 7 Wochen später zur Radikaloperation unter Novocain-Lumbalanästhesie zu bewegen. Auf sakralem Wege wurde die Rektumexzision vorgenommen, unter Entfernung des Steißbeins und der unteren Teile vom Kreuzbein. Im ganzen wurden 20 cm Darm einschließlich Anus exzidiert. Patient versicherte wiederholt, keinerlei Schmerzen zu fühlen; der Puls betrug zu Anfang der Operation 84, bei Beendigung derselben 86.

"When the operation was completed and he was taken back to bed, his bright appearance and jocular manner was a complete surprise to those who saw him. He left the hospital well."

Bei der Beobachtung während eines Jahres wurde kein Anzeichen eines Rezidives bemerkt.

Dr. Friedr. Brunner (Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1907, Bd. 26, Heft 5) hat in der gynäkologischen Klinik zu München (Prof. Dr. J. A. Amann) eine Reihe schwerer Operationen unter Lumbalanästhesie, besonders mit Novocain, ausgeführt. Er verwendete dabei die 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung C (Novocain 0,15, Suprarenin [1:1000] 5 gtt., Aq. dest. 3 ccm), wovon meist 2 bis 2½ ccm injiziert wurden; bei intensiver Beckenhochlagerung fanden etwas kleinere Dosen Anwendung. Brunner kommt zu dem Schluß: „Wendet man die Rückenmarksanästhesie in den geeigneten Fällen an, so scheint das Novocain, bis jetzt wenigstens, den anderen Mitteln vorgezogen werden zu müssen."

Dr. H. Beckett-Overy (The Medical Press 1907, No. 3568) rät zur Anwendung der Lumbalanästhesie mit Novocain in all den Fällen, wo Totalnarkose kontraindiziert ist oder Schock befürchtet wird. Während es früher bei sehr nervösen Personen hie und da als störend empfunden wurde, daß die Operation bei vollem Bewußtsein des Patienten ausgeführt wurde, sind diese Bedenken jetzt nach Einführung von Skopolamin-Morphiuminjektionen hinfällig geworden. Bei exakter Technik gelingt es unschwer, eine *zweistündige Anästhesie* zu erzielen, deren Nachwirkung praktisch gleich Null ist und in keinem Verhältnis zu der des Chloroforms steht. 10 ccm einer 1%igen Novocainlösung mit 4 Tropfen einer 1 promilligen Lösung von *synthetischem Suprarenin* sind eine gänzlich gefahrlose Dosis, die in den meisten Fällen genügen dürfte.

Sekundärarzt Dr. Mohrmann (Therapeutische Monatshefte 1907, No. 7 u. 8) weist in einer Arbeit aus der chirurgischen Abteilung der Krankenanstalt Sudenburg (Professor Dr. Wendel) darauf hin, daß man die Lumbalanästhesie in Fällen von frisch oder schlecht behandelter Syphilis, bei Erkrankungen des Zentralnervensystems und bei bestehendem

Fieber unbekannter Herkunft besser nicht ausführt. M. empfiehlt eine 10%ige sterile Novocainlösung vorrätig zu halten und dieser bei Bedarf das Suprarenin (1:1000) zuzusetzen, auf 1 ccm 3 Tropfen. 1—3 ccm dieser Lösung genügen, je nachdem ein größerer oder kleinerer Eingriff vorliegt.

Operationen oberhalb der Horizontalen zwischen beiden Spinae sup. ant. sollten gemäß Biers Warnung grundsätzlich vermieden werden, Beckenhochlagerung sollte, wenn möglich, ganz in Wegfall kommen. Bei 72 unter 85 verzeichneten Operationen war die Anästhesie eine vollkommene; in einer Anzahl von Fällen wurde die *Lumbalanästhesie mit leichter Narkose kombiniert.* „Gerade in der Möglichkeit der Kombination dieser beiden Methoden liegt ein großer Vorteil für die Patienten. Besonderheiten in Nach- und Nebenwirkungen der Lumbalanästhesie oder der Narkose haben wir nie bemerkt, wohl aber konnte man sich jedesmal darüber freuen, daß die Eingriffe, welche wegen der langdauernden Narkosen und ihrer Gefahren besonders gefürchtet sind, wie *Exstirpation von Carcinoma uteri und recti, Prolapsoperationen,* so sehr an ihrer Schwere verloren; die Patienten erwachten bald aus der Narkose und erholten sich schnell."

Dr. Otto Füster (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1907, Bd. 90) schlug den entgegengesetzten Weg ein wie Hofmann, indem er bei Lumbalanästhesie von 0,05 auf 0,1 g Novocain stieg. Mit dem Erfolge war er vollauf zufrieden. Was die analgetische Wirkung anbetrifft, so überstieg sie um ein ganz beträchtliches diejenige der vorher angewendeten Kokainersatzpräparate.

Bei den in der chirurgischen Abteilung des Kaiser Franz Joseph-Spitals in Wien ausgeführten Lumbalanästhesien wurde als Einstichstelle fast ausnahmslos die Mitte zwischen 2. und 3. Lendenwirbel gewählt. Als Injektionsdosis gelangte 0,1 g Novocain in 104 Fällen zur Anwendung. „Von diesen war die Anästhesie in 98 Fällen (94,2%) absolut vollständig und zwar in mehr als einem Drittel dieser Fälle so, daß die Ausführung der Operation den Patienten überhaupt nicht zum Bewußtsein kam." Der Zeitpunkt des Eintrittes der Anästhesie war ziemlich konstant; sie war fast stets nach 5—7 Min. eine vollkommene. Gerade bei alten Leuten war die Wirkung des Anästhetikums eine besonders gute; sie scheinen für diese Methode besser geeignet zu sein als Patienten unter

35 Jahren. Intra- und postoperativer Brechreiz sowie Erbrechen trat in einer Anzahl von Fällen auf, bei denen es sich um Eingriffe im Bereiche des Abdomens resp. Peritonaeums, meist um inkarzerierte Hernien, handelte.

Beckenhochlagerung wurde nur selten und bloß dann ausgeführt, wenn es sich um Operationen über Nabelhöhe handelte und bei welchen Inhalationsnarkose unbedingt vermieden werden mußte. Die sogenannten Spätfolgen der Lumbalanästhesie bestanden in einem Falle in länger anhaltenden Kopfschmerzen, in einem weiteren Falle trat eine nur 4 Tage dauernde Parese im Bereiche beider unteren Extremitäten auf, die aber nach dieser Zeit ohne jede Therapie verschwunden war. „Bei sorgfältiger Auswahl der Fälle und strikter Beobachtung der Kontraindikationen – Alter unter 15 Jahren, eitrige Prozesse und höchstgradige allgemeine Kachexie – besitzen wir im Novocain ein quoad vitam ungefährliches Präparat. Als Form des Präparates empfehlen wir ausschließlich nur die mit demselben hergestellten Tabletten, keinesfalls die Lösung. Der Forderung Penkerts aber, der für Laparotomien eine vollständige Entspannung der Bauchdecken und Ausschaltung aller äußeren Wahrnehmungen verlangt, kann ja zum Teil wenigstens schon durch psychische Hilfsmittel, Ablenkung des Kranken usw. Rechnung getragen werden. Mit Müller kann man wohl mit Recht von der Methode erhoffen, daß sie wirklich dazu berufen ist, bei entsprechender Auswahl der Fälle uns einen großen Teil der gefährlichen Inhalationsnarkosen in vollwertiger Weise zu ersetzen."

Dr. Leopoldo Bard (Argentina Médica 1908, No. 34) probierte das Novocain im Hinblick auf seine Unschädlichkeit bei einem Falle von *Ischias* an einer 48jährigen Patientin, die mit den heftigsten Schmerzen in die Klinik eingeliefert wurde. Patientin erhielt zwischen dem 3. und 4. Lendenwirbel eine intradurale Injektion von 0,05 g Novocain, die sehr gut ertragen wurde, ohne jeden Kopfschmerz und Brechreiz und die eine deutliche Besserung herbeiführte. Nach 2 Tagen wurde die Injektion wiederholt, worauf die Schmerzen im Beine verschwunden waren. Es bestand nur noch eine geringe Schmerzhaftigkeit im Fuß, die auf eine dritte gleiche Einspritzung von 0,05 g Novocain gänzlich verschwanden, so daß die Patientin 5 Tage hiernach entlassen werden konnte.

Dr. Lindenstein (Beiträge zur klinischen Chirurgie 1908, Heft 3) betrachtet es als nobile officium, die an der chirurgischen Abteilung des Nürnberger städtischen Krankenhauses (Hofrat Dr. Göschel) gesammelten Erfahrungen über 500 Lumbalanästhesien zu veröffentlichen. Die richtige Auswahl der für diese Methode geeigneten Individuen wird sich nur auf Grund großer persönlicher Erfahrung erreichen lassen, so daß eine Norm hierfür kaum anzugeben ist. „Hinsichtlich des Anwendungsgebietes halte ich die Lumbalanästhesie für alle *Operationen an den unteren Extremitäten, am Damm, den Genitalien und für Hernienoperationen* für das Normalverfahren. *Eingeklemmte und freie, einseitige* und *doppelseitige Hernien* lassen sich bequem und sicher in Rückenmarksanästhesie operieren. In der Abdominalchirurgie möchte ich die Indikationsstellung mehr eingeschränkt wissen und die Methode hier nur für die Fälle anwenden, bei denen eine Kontraindikation gegen die Narkose besteht: Bei allen älteren Leuten, die die Anästhesie erfahrungsgemäß am besten vertragen; bei Störungen und Unregelmäßigkeiten im Gefäß- und Respirationssystem. Die Altersgrenze nach unten betrug 15 Jahre. Bezüglich der Geschlechter besteht ein großer Unterschied in dem Eintreten und den Folgen der Anästhesie; da Frauen entschieden ein ungünstigeres Material für die Lumbalanästhesie abgeben, so sind außer Nervösen und Hysterischen auch alle anämischen Mädchen hierfür ungeeignet."

408 Lumbalanästhesien wurden, nachdem vorher andere Kokainersatzpräparate geprüft worden waren, mit Novocain ausgeführt. Von der 5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung C wurden 2 ccm eingespritzt.

Das Novocain wird in dem Krankenhause jetzt ausschließlich verwendet, und in keinem Falle ist eine beängstigende oder gar tödliche Wirkung infolge der Injektion aufgetreten; selbst bei kritischster und peinlichster Beurteilung konnte ein schlimmer Ausgang dem Mittel niemals zugrunde gelegt werden, sondern stets der Krankheit oder deren Folgen selbst. Wirkliche Versager, soweit sie nicht auf mangelnde Technik der Injektion zurückzuführen sind, waren äußerst selten, so daß höchstens einer auf 100 Fälle trifft. „Von der Beckenhochlagerung sind wir jetzt so gut wie ganz abgekommen."

„Eine Zeitlang fortgesetzte systematische Urinuntersuchung, sowie jetzt noch ab und zu ausgeführte Stich-

proben haben in keinem Fall die Entwicklung einer Schädigung des Nierengewebes nachweisen lassen."

Dr. J. W. Silberberg (Wratschebnaja Gaseta 1908, No. 36) verfügt über ein Material von 916 Fällen, in denen Rückenmarksanästhesie ausgeführt wurde, darunter 838 mal mit Novocain, (0,09 g in 1½ ccm Wasser mit Suprareninzusatz). Als unerwünschte Nachwirkung war in einigen Fällen Kopfschmerz zu verzeichnen. Infolge von Lungenlähmung starb während der Operation ein wegen eingeklemmten Bruches mit Erbrechen eingelieferter Patient.

Autor faßt sein Endurteil zusammen wie folgt: „Die Rückenmarksanästhesie ist eine Ergänzung der übrigen Anästhesieverfahren und beansprucht daher nicht, dieselben in allen Fällen zu verdrängen. In bezug auf Ungefährlichkeit steht diese Methode auf gleicher Höhe mit den anderen. Bei einer ganzen Reihe von Fällen ist sie unersetzlich; sie fordert eine strenge Asepsis, eine gute Technik und genaue Dosierung des Präparates, wie auch Kenntnis des Operationsfeldes."

Dr. Ladislaus Cernický (Časopis Lékařův Českých 1908, No. 46) berichtete auf dem IV. Kongreß der böhmischen Ärzte und Naturforscher in Prag im Jahre 1908 über Medullaranästhesie mit Novocain. Er glaubt, daß diese nach ihrem heutigen Stande in der Chirurgie nicht mehr vom Platze wird verdrängt werden können, nachdem sie sich in einer Reihe von Kliniken ihre Stellung erobert hat.

Für die Akzeptierung von Novocain sprechen die vielen günstigen Veröffentlichungen und der Toxizitätsvergleich.

Die Methode bewegt sich auf dem von Bier angegebenen Wege. Nach lege artis erfolgter Lumbalpunktion und Abfluß von 2—3 ccm Liquor cerebrospinalis wurden 2—3—3,5 ccm einer 5%igen Novocainlösung mit Suprareninzusatz (später ohne diesen) injiziert. Die Lösungen wurden unmittelbar vor der Operation steril hergestellt und auf 37° abgekühlt.

Die bei weitem am häufigsten behandelten Fälle waren *Hernien (über 70), ferner Varizen und Varikozelen, Hydrozelen, Kastrationen, Hämorrhoiden, Resectiones recti, Fistulae ani, Amputationen usw.* Da Autor die bei der Lumbalanästhesie auftretenden Nebenerscheinungen auf den Nebennierenextrakt glaubt zurückführen zu müssen, so plädiert er für Injektion von reiner Novocainlösung.

Prof. Dr. Eugen Holländer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 2) kann sich dem ablehnenden Standpunkt einiger Chirurgen gegen die Lumbalanästhesie nicht ganz anschließen, da ihm diese Methode zu *Operationen am Magen, Duodenum, bei Pankreasnekrose, Gallenblasenexstirpationen, Leberresektion, Nierenoperationen* (ein Fall bei einer einzigen entzündeten Niere), *Myom- und Pyosalpinxexstirpation, Resektion des Kolons wegen Karzinom, Rektumresektion, intraabdominaler Dehnung des Plexus sacralis* und anderen Eingriffen derselben Dignität vollkommen ausreichte. Bei Operationen in der männlichen Genitalsphäre schien ihm allerdings etwas häufiger eine vorübergehende Blasenschwäche aufzutreten, als nach Chloroformnarkose. Die Lumbalanästhesie sollte nur bei Operationen der unteren Extremitäten und bei älteren und dekrepiden Leuten angewendet werden. Aber auch hier scheint die Lokalanästhesie ihr Gebiet bald noch mehr einengen zu wollen.

Professor Dr. W. Stoeckel (Zentralblatt für Gynäkologie 1909, No. 1) erprobte die von dem französischen Urologen Cathélin stammende Idee der epiduralen *Injektion von physiologischer Kochsalzlösung in den Sakralkanal*, kombinierte letztere jedoch mit Novocainlösung. Während Cathélin den Hauptzweck dieser Injektion in ihrer günstigen Einwirkung auf die verschiedenen Affektionen der Harnorgane (Harninkontinenz, Enuresis der Kinder) erblickte, suchte Stoeckel diese Methode in erster Linie *zur chirurgischen Anästhesie intra partum* zu verwerten. Im Gegensatz zur Lumbalanästhesie, wo die Flüssigkeit in die Cauda equina eingespritzt wird, bleibt sie hier stets extradural und wird vom Sakralkanal resorbiert, bevor sie die Dura durchdringen kann, wirkt also nicht auf intradurale Gebilde ein.

„Da wir aber jetzt in dem Novocain ein ausgezeichnetes und meiner Erfahrung nach ungefährliches Ersatzmittel des Kokains besitzen, und da ich mich davon überzeugte, daß man lumbale Novocaininjektionen auch bei Kreißenden unbedenklich vornehmen kann, so sah ich in der epiduralen Applikation desselben Mittels gar keine Gefahr.

Ich injizierte deshalb einer in der Austreibungsperiode befindlichen I para 3 ccm der von uns bei der Lumbalanästhesie angewendeten Novocain-Suprarenin-Lösung C in den Sakralkanal. Die Wirkung übertraf meine Erwartungen; die

Wehenschmerzen verschwanden, während die Wehentätigkeit unbeeinflußt blieb. Der Durchtritt des Kindes vollzog sich so schmerzlos, daß die Gebärende nichts davon merkte.

Unter dem Eindruck dieses ersten Erfolges beschloß ich, die zu jener Zeit in meiner Klinik verwendete Skopolamin-Morphiumnarkose aufzugeben und die sakrale Anästhesierungsmethode weiter zu erproben und zu studieren."

„Bezüglich der Technik bin ich den Angaben Cathélins gefolgt. Die Patientin liegt in linker Seitenlage; Unter- und Oberschenkel sind stark flektiert, die Oberschenkel ganz an den Leib gezogen. Bei dieser Stellung trifft der Sakralkamm, an dessen Spitze der Hiatus sacralis liegt, nicht auf die Gesäßfurche, sondern endet etwas oberhalb der letzteren. Dieser von Cathélin gegebene Hinweis ist für die Orientierung besonders wichtig.

Der Zeigefinger der linken Hand markiert den Hiatus sacralis, dessen Ränder bei sehr fetten Personen zweckmäßig vorher mit einem sterilisierten Blaustift auf die Haut aufgezeichnet werden; die rechte Hand sticht die Spritzennadel durch die Haut und stößt sie dann langsam durch die Hiatusmembran durch.

Es gehört sehr wenig Übung dazu, den rechten Weg mit absoluter Sicherheit zu finden. Beim Vorschieben der Nadel muß ein Einspießen der Nadelspitze in das Periost der vorderen und hinteren Wand des Kanals vermieden und die Richtung der Nadel nach Durchstoßung der Membran durch mäßige Senkung des Pavillonendes geändert werden.

Die richtig liegende Nadel liegt unverschieblich fest. Die Injektion hat langsam zu erfolgen."

Hierzu wurden diverse Lösungen in verschiedenen Konzentrationen und wechselnder Menge benutzt, am besten schien sich das folgende Rezept zu bewähren:

Novocain	0,15
Sol. Suprarenin. (1:1000) .	5 gutt.
Aq. dest.	3,0
Sol. Natr. chlorat. (0,9 %)	30,0 ccm.

Als das zweckmäßigste Quantum ergaben sich 30—35 ccm. Die Injektion wurde nur in ganz normalen Fällen ausgeführt, 89 mal *bei Erstgebärenden* und 52 mal *bei Mehrgebärenden*. Eine Injektion erhielten 139 Frauen, bei 2 Frauen wurde die erste

Injektion, da sie unwirksam war, nach längerer Zeit wiederholt. 96 wurden während der Eröffnungsperiode, 45 während der Austreibungsperiode injiziert. Eine völlige Beseitigung oder ganz erhebliche Verminderung lediglich der Kreuzschmerzen wurden konstatiert in 72 Fällen, die der Kreuz- und Leibschmerzen 39 mal. In 9 Fällen war der Durchtritt des Kopfes völlig schmerzlos, 16mal sehr wenig schmerzhaft. Bei 3 Frauen konnte das Kind mit der Zange entwickelt werden, bei 2 anderen wurde ein *Dammriß* genäht, ohne daß die Betreffende etwas fühlte. Die auffallende, deutliche Erschlaffung der Muskulatur des Dammes und des Beckenbodens erleichterte den Dammschutz ganz wesentlich. Die Dauer der Anästhesie ist sehr schwankend.

Bei sehr früher Injektion wurden die Wehen schwächer und traten seltener auf, sie wurden aber nicht beeinflußt, wenn sie wirklich im Gange waren. Schädliche Einwirkungen auf das Kind waren nicht nachweisbar. Hervorzuheben ist, daß im Wochenbette bei allen Fällen eine Harnverhaltung ausblieb.

Autor führt aus, daß sich durch die Lumbalanästhesie, wie auch den Morphium-Skopolamindämmerschlaf entschieden eine tiefere und gleichmäßigere Wirkung erzielen läßt. Bei der Sakralanästhesie ist zwar die Schmerzlinderung meist nicht so vollkommen, dafür zeitigt sie aber auch niemals irgendwelche bedrohlichen Erscheinungen. Die Kreißende erkauft ihre Geburtserleichterung sehr billig und ist nie Gegenstand der Sorge und Angst für den Arzt. Hoffentlich gelingt es, die Wirkungen der Sakralanästhesie konstanter zu gestalten. Günstige Ausblicke scheint auch eine Kombination der *Kokainisierung der Nasenmuscheln* mit der Sakralanästhesie zu eröffnen.

Dr. H. Sieber (Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 10) erblickt in dem kombinierten Verfahren von *Lumbalanästhesie und Skopolamindämmerschlaf* keinen Vorteil. Die zurzeit schwebenden Meinungsverschiedenheiten über das Thema Rückenmarksanästhesie betreffen weniger die Methode als solche, sondern hauptsächlich und mit Recht die Wahl des anzuwendenden Anästhetikums. In der Kgl. Universitäts-Frauenklinik zu Marburg (Prof. Dr. Stoeckel) wird trotz Empfehlung anderer Anästhetika stets und mit durchaus zufriedenstellendem Erfolg Novocain gebraucht.

In einer eingehend präzisierten Kritik über die letzten 200 Lumbalanästhesien wurden 9 mit ungenügender und 13 mit nicht ganz genügender Wirkung registriert. In diesen Fällen wurde Äther resp. Chloroformnarkose eingeleitet, wozu relativ geringe Mengen des Narkotikums genügten.

Zur Anwendung kam die 2%ige Novocain-Suprarenin-Lösung und zwar 4 bis 5 ccm, resp. von der 5%igen Lösung 2 bis 3,5 ccm. Die Hälfte der unvollkommenen Narkosen wurde mit 2,5 ccm der 5%igen Lösung vorgenommen, und dürfte diese Dosis, die man im Vertrauen auf die Unterstützung des Skopolamins wählte, wohl etwas zu niedrig sein.

Die Operationen erstreckten sich auf 58 *Laparotomien*, 40 *vaginale Totalexstirpationen* und 102 sonstige *gynäkologische Operationen*, in der Mehrzahl *Vaginafixuren*, *Wertheim-Schautasche Prolapsoperationen*, *Kolporrhaphien*, *Fisteloperationen* und *Dammplastiken*.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß weniger das Novocain, als andere Ursachen schuld sind an den üblen Neben- und Nachwirkungen. Die Art der Operation selbst übt einen verschiedenen Einfluß auf das Würgen und Brechen aus; die Manipulationen am Peritonaeum sind als die Hauptursache des Brechreizes anzusehen.

Als Nachwirkung ist in erster Linie Kopfschmerz zu verzeichnen, der unter den genannten 200 Rhachi-Novocainisationen 7mal auftrat; vier derselben waren mit Morphium-Skopolamin kombiniert. In den übrigen 193 Fällen fehlten Kopfschmerzen vollständig; Meningismus oder aseptische Meningitis traten nicht auf, ebensowenig Nierenreizungen oder Lähmungserscheinungen. Es ist anzunehmen, daß Abduzenslähmungen nicht auf das jeweils angewendete Anästhetikum, sondern auf die Lumbalpunktion zurückzuführen sind.

Hervorzuheben ist aber, daß in verhältnismäßig zahlreichen Fällen eine 2—3 Tage anhaltende deutliche Temperatur- und Pulssteigerung auftrat und zwar bezeichnenderweise dann, wenn die Lumbalanästhesie mit Morphium-Skopolamin kombiniert wurde. Da bei alleiniger Lumbalanästhesie unter 117 Fällen keine einzige reine Pulserhöhung vorkam, so dürfte hierfür lediglich das Skopolamin verantwortlich zu machen sein.

„Was die Technik der Lumbalanästhesie betrifft, so haben wir nur weniges zu erwähnen. 20 Minuten vor derselben wird 1 cg Morphium subkutan verabreicht. Die Punktion

nehmen wir zwischen 2. und 3. oder zwischen 3. und 4. Lumbalwirbel vor und benutzen hierzu die schräg abgeschliffene, spitze Punktionsnadel mit Mandrin. Die Vorschrift, daß Nadel und Spritze nur in reinem Wasser ausgekocht werden dürfen, ist allgemein angenommen. Wir beachten stets, so wenig wie irgend möglich von der Flüssigkeit abfließen zu lassen, weil wir die Erfahrung gemacht haben, daß, wenn die Liquormenge nicht vermindert, sondern eher etwas (um die Menge des Narkotikums) vermehrt wird, bessere Anästhesien erzielt werden."

Wir haben gefunden, daß beispielsweise 2 ccm einer 5%igen Lösung besser wirken, als 5 ccm einer 2%igen Lösung. Wir haben seitdem fast gar keine Kopfschmerzen nach der Operation mehr erlebt. Die erwähnte Novocain-Suprarenin-Lösung wird in der Spritze langsam mit Liquor gemischt, und das Gemisch langsam injiziert. Dann ist Beckenhochlagerung sofort nötig. Wenn wir auch nur 1 Minute gewartet haben, hat sich die Zeitversäumnis nachher durch geringe Vollständigkeit der Anästhesie gerächt. Dagegen müssen wir hervorheben, daß wir keine steile Beckenhochlagerung gleich nach der Injektion anwenden, sondern eine nur mäßige, und daß wir den Kopf der Patientin so lagern, daß er ein ganz klein wenig höher als der Steiß liegt.

Wenn auch Verfasser von der Rhachi-Novocainisation außer den ungefährlichen Neben- und Nachwirkungen nur Gutes gesehen hat, so will er dennoch die Totalnarkose hierdurch absolut nicht ausschalten, die er beispielsweise bei Laparotomien nur dann nicht anwendet, wenn es sich um alte und geschwächte Individuen mit schlechtem Herz, Nieren usw. handelt.

Als empfehlenswert hat es sich gezeigt, 1 Stunde vor der Operation Kaffee oder Tee mit etwas Kognak zu reichen, da hiernach Würgen und Erbrechen während der Operation bedeutend seltener auftrat.

Priv.-Doz. Dr. W. Busse (Therapie der Gegenwart 1909, No. 5) bespricht die neuen Anästhesierungsmethoden, beginnend mit der Anwendung des Ätherrausches. Er erläutert alsdann die Morphium-Skopolaminisierung und geht schließlich zur Bierschen Methode der Lumbalanästhesie über. Die in der Universitäts-Frauenklinik (Prof. Dr. K. Franz) hierzu angewendete Injektionsflüssigkeit besteht aus Novocain-

Suprarenin-Lösung, die am Abend vor der Operation durch Auflösen von 3 Tabletten C in 3 ccm physiologischer Kochsalzlösung hergestellt wird. Die Injektion erfolgt in Seitenlage des Patienten, worauf nach ca. 15 Minuten völlige Anästhesie eintritt, die im Durchschnitt 1½ Stunde anhält. Bleibt sie in einzelnen Fällen aus, so kann dies außer in der Technik in verschiedenen Ursachen seinen Grund haben, beispielsweise in der Zersetzung der Lösung infolge von Soda, die selbst in Spuren das Anästhetikum unwirksam macht. Des weiteren sind es psychische, nervöse Zustände, die ihren Einfluß geltend machen, wie es auch einzelne Patienten gibt, bei denen trotz sicher einwandfreien Vorbedingungen die Methode nicht zum Ziele führt, weshalb man auch hier die Zuhilfenahme der Inhalationsnarkotika nicht ganz entbehren kann. Bei hochgradig fettleibigen Personen ist es manchmal auch unmöglich, die Dornfortsätze zu finden. Indiziert ist die Lumbalanästhesie bei Operationen bis hinauf zum Nabel, notwendig kann sie werden bei Herz- und Lungenleiden oder bei alten Personen, die man sogleich nach dem Eingriff aufstehen lassen will. Ein weiterer Vorteil dürfte die Möglichkeit des Frühaufstehens bei alten Frauen sein, um hierdurch postoperative Thrombosen und Embolien zu vermeiden.

Als Nebenwirkungen hatte Autor neben dem Erbrechen eine Herabsetzung des Blutdruckes zu vermerken, ganz selten einmal eine Erschlaffung des Sphincter ani. Als Folgeerscheinungen der Lumbalanästhesie kommen Nacken- resp. Kopfschmerzen in Betracht, über die aber Autor bei seinen Patientinnen bedeutend weniger zu klagen hatte, als dies in der Literatur der Fall ist. „Ferner ist hervorzuheben, daß in der weitaus überwiegenden Anzahl der Fälle die Neben- und Nachwirkungen des Anästhetikums so gering sind, daß die Kranken, nachdem sie über die ersten bösen Stunden durch die Nachwirkung des Skopolaminschlafes hinweggekommen sind, sehr häufig den Eindruck ganz gesunder Personen machen."

„Alles in allem möchten wir die Methode, welche wir bisher bei über 800 Patienten jeden Alters angewendet haben, nicht mehr missen, da sie uns in den Stand setzt, auch die schwersten *Laparotomien* bei herabgesetzter Gefährdung der Kranken vorzunehmen und selbst solchen Frauen noch Hilfe zu bringen, welche früher durch Herz-, Lungen- und andere organische Leiden von einer operativen Behandlung ausgeschlossen waren."

Dr. Canny Ryall (The Clinical Journal 1909, No. 871) wiederholt seine in früheren Arbeiten aufgestellte Forderung, die Lumbalanästhesie immer mehr in Aufnahme zu bringen.

Nach ausführlicher Erläuterung der Technik betont er, daß seine goldene Regel sei, das Anästhetikum (Novocain) niemals zu injizieren, ehe aus der eingestochenen Hohlnadel Liquor abzufließen beginnt.

Während bei der Lumbalanästhesie im Anfangsstadium ihrer Anwendung das eventuelle Auftreten von Atmungslähmung eine Gefahr bedeutete, ist diese jetzt beseitigt, nachdem Ryall das *Novocain mit Strychnin kombiniert*. Die stimulierende Wirkung des Strychnins wirkt der Depression des Anästhetikums entgegen und verhindert so üble Zufälle. Die zur Anwendung kommende Dosis beträgt 0,06—0,15 g Novocain, je nach Dauer der Operation und Konstitution des Patienten, Strychnin 0,001 g. Aqu. dest. 1 ccm.

III. Novocain in der Augenheilkunde.

Prof. Dr. F. Best (Medizinische Woche 1906, No. 10) berichtet über die neueren lokalen Anästhetika in der Augenheilkunde. Er schreibt: „Verstärkt betonen müssen wir zunächst eins, die Substanz darf bei Einträuflung ins Auge keinen Schmerz, überhaupt keinerlei Reiz hervorrufen. Zahlreiche Beobachtungen an Patienten zeigen, daß ein entzündetes Auge gegen eine normalerweise nur leichte Reizung ganz besonders empfindlich ist." Daran ist seinerzeit die Verdrängung des Kokains durch Ersatzpräparate gescheitert, daß sie bei der Einträuflung Brennen verursachten. „Stovain und andere demselben chemisch nahestehende Präparate sind subjektiv entschieden nicht so angenehm wie Kokain, und man kann diesen Mitteln darum keine gute Prognose stellen; Braun lehnt sie aus dem gleichen Grunde für die Chirurgie ab. Einträuflung von Novocain in 4,5 und 10%iger Lösung ins Auge ist ebenso angenehm wie die von Kokain." — Für die *Entfernung von Fremdkörpern aus der Kornea* empfiehlt der Verfasser bei Kokain-Suprarenin zu bleiben, dagegen für Operationen, besonders solchen, bei denen größere Dosen gebraucht werden, mehr das Novocain-Suprarenin zu verwenden. — Die Pupille und die Akkomodation wird von Novocain gar nicht beeinflußt. — Zum Schluß faßt B. seine Meinung dahin zusammen, daß Novocain dasjenige von den neueren

Anästhetixis ist, das am meisten Beachtung verdient; es wird subjektiv angenehm empfunden, hat keinerlei Nebenwirkungen auf Pupille, Akkomodation und Blutgefäße des Auges, erreicht aber nicht ganz die Stärke der Kokainanästhesie. Novocain-Suprarenin wird also gelegentlich das Kokain mit Vorteil ersetzen können, wenn Pupillenerweiterung vermieden werden soll und die Anästhesie nicht sehr tief zu sein braucht, z. B. *vor und nach Ätzungen der Bindehaut mit Silbernitrat oder Zink oder dem Kupferstift.* Bei entzündlichem Glaukom ist Kokain vorzuziehen; ferner würde Novocain zu verwenden sein *bei Injektionen,* wenn größere Mengen Injektionsflüssigkeit Vergiftungserscheinungen befürchten lassen, also auf chirurgischem Gebiete und bei *Enukleation des Auges.*

Dr. H. Gebb (Archiv für Augenheilkunde, Band 55, Mai 1906) hat in der Universitäts-Augenklinik zu Würzburg Versuche mit Novocain angestellt. Nachdem er durch Tierversuche die außerordentlich geringe Giftigkeit des Novocains ebenfalls festgestellt hatte, wandte er es auf Veranlassung von Prof. Heß auch bei Menschen an. Für die Zwecke der Augenheilkunde fand er folgendes: 5 und 10%ige Lösungen von Novocain geben eine *zur Entfernung von Fremdkörpern,* wenn diese nicht zu tief sitzen, ausreichende Anästhesie. Die Pupillenweite erlitt bei Anwendung der weniger konzentrierten Lösungen keine Änderung, bei der 5 und 10%igen Lösung trat eine ganz geringe Mydriasis auf, die aber bald wieder verschwand. Dagegen wird die Akkomodation in keinem Falle, selbst bei Einträuflung größerer Mengen 10%iger Lösung, beeinflußt. — Auf Grund seiner Beobachtungen schließt Verfasser, daß das Novocain einige Vorteile vor Kokain besitzt. Es läßt sich täglich aufkochen, ohne eine Einbuße an seiner Wirkung zu erleiden; die Akkomodationsfähigkeit bleibt bei Novocainverwendung vollständig erhalten. Die Giftigkeit des Novocains ist mindestens 6mal geringer als die des Kokains. Das Hornhautepithel wird selbst bei Anwendung größerer Mengen konzentrierter Novocainlösung nicht geschädigt. Das geringe Brennen, welches bei Verwendung von über 3%igen Lösungen manchmal auftritt, aber schon nach wenigen Augenblicken wieder verschwindet, läßt sich dadurch beseitigen, daß man die Lösungen etwas erwärmt. Die leichte Hyperämie und Mydriasis können dem Gebrauch des Mittels nicht hinderlich im Wege stehen.

Dr. Kubli (Zeitschrift für Ophthalmologie, St. Petersburg, 1906, Heft 6) wandte das Novocain mehrere hundertmal in der Augenpraxis an, ohne auch nur die geringsten Reizwirkungen zu beobachten. Selbst bei mehrmals täglich erfolgter Anwendung dieses Mittels traten selbst innerhalb Wochen niemals unliebsame Erscheinungen auf.

Novocain wirkt weder auf die Gefäße, noch auf die Pupille verengernd und beeinträchtigt auch nicht die Akkomodation und den intraokularen Druck; mit Suprarenin kombiniert ist seine Tiefenwirkung eine genügend starke, *um bei allen chirurgischen Eingriffen am Auge* angewendet werden zu können, so auf den Augenlidern, der Konjunktiva, der Hornhaut und dem Augapfel.

Selbst bei Anwendung größerer Mengen Novocain traten niemals die beim Kokain so häufig beobachteten Intoxikationserscheinungen auf; die Heilung erfolgte stets prompt.

Prof. Dr. Hoppe (Die ärztliche Praxis 1906, No. 16) prüfte das Novocain längere Zeit auf seine Verwendbarkeit in der Augenheilkunde. Er benutzt es in 3—5%iger wässeriger Lösung in Verbindung mit Nebennierenextrakt. Bei *Staroperation und optischer Iridektomie* gelang die Ausführung des Hornhautschnittes wie der Irisausschneidung in völliger Schmerzlosigkeit. Bei Entfernung tiefsitzender Fremdkörper in der Hornhaut versagt es gelegentlich, und scheint seine Tiefenwirkung dem Kokain unterlegen, in bezug auf die Dauer der Anästhesie jedoch scheint es demselben über zu sein. Beispielsweise hielt die Schmerzlosigkeit nach schwacher Novocainlösung bei einer sehr schmerzhaften, ausgedehnten *Hornhautätzung durch Salzsäure* über ½ Stunde an. 1—3%ige Novocainlösungen beeinflußten die Pupillenweite nicht. Nach 5%iger Lösung trat einigemal mittlere Mydriasis ein. Akkomodationsstörung oder Beeinflussung des intraokularen Druckes trat nicht zutage. „Die Fähigkeit des Novocains, bei fast vollkommener Reizlosigkeit an der normalen oder entzündeten Bindehaut und Hornhaut eine nachhaltige Anästhesie herbeizuführen, ohne die Augenfunktionen in nennenswertem Grade zu beeinflussen, eröffnet ihm in der Augenheilkunde ein ausgedehntes Anwendungsgebiet, sowohl für sich, wie in Verbindung mit anderen Medikamenten. Wo die Umstände eine schnelle und gleichzeitig tiefreichende Anästhesie zuverlässig verlangen, kann auf andere Anästhetika nicht ganz verzichtet werden."

Dr. Leo Liebermann (Orvosi Hetilap „Szemeszet" 1906, No. 43) bringt eine Mitteilung über die Verwendung des Novocains in der königl. ungar. Universitäts-Augenklinik. Dasselbe leistet als Kokainersatzmittel besonders bei denjenigen operativen Eingriffen gute Dienste, wo Pupillenerweiterung und Akkomodationsstörungen vermieden werden sollen, vor allem also bei der *Entfernung von Fremdkörpern* aus der Kornea. Verwendet wurde die 5%ige Novocainlösung unter Zusatz von 2 Tropfen Nebennierenextraktlösung pro 1 ccm mittels tropfenweiser Instillation, die alle Minuten wiederholt wird. Nach 2—5 Minuten ist die Anästhesie völlig ausreichend, um selbst *tief eingekeilte Fremdkörper* entfernen zu können. Da Novocain in derselben Konzentration wie Kokain nicht die gleiche Tiefenwirkung besitzt wie dieses, so muß es in stärkeren Lösungen angewandt werden, was man unbedenklich tun kann, da Novocain keine unerwünschte Lokalreaktion auslöst und schon dadurch unzweifelhafte Vorzüge vor dem Kokain oder seinen Ersatzpräparaten besitzt.

Hofrat Prof. Dr. Wicherkiewicz (Wochenschrift für Therapie und Hygiene des Auges 1907, No. 20) publiziert einige Betrachtungen über die Anwendung von Novocain in der Augenpraxis. Die Anästhesie tritt nach Novocain ebenso schnell ein wie nach Kokain und dauert ebensolange, doch hat Novocain keinen Einfluß auf die Weite der Pupille oder auf die Akkomodation, was vor dem Kokain einen nennenswerten Vorzug bedeutet. Auch ist die Hypotonie nach Novocain nicht ausgesprochen, was wiederum in gewissen Fällen dem Mittel einen Vorrang gibt. Verf. hat in einer ganzen Reihe von Fällen *Extraktionen von Alterskataren* unter Novocainanästhesie vorgenommen. Es wurden 2%ige Lösungen in Anwendung gebracht. Die Anästhesie trat zwar genügend stark auf, doch konnte Wicherkiewicz keinen wesentlichen Vorteil vor dem Kokain nachweisen. Als Anästhetikum bei *Konjunktivaloperationen* oder zur Beseitigung von Schmerzen nach Applikation von kaustischen Mitteln hat das Novocain keinen Vorzug vor dem Kokain zu verzeichnen. Dagegen hat Novocain entschieden eine Tiefenwirkung bei subkutaner und subkonjunktivaler Applikation, wie sie dem Kokain nicht abgewonnen werden kann. Operationen von *Symblepharen, Exstirpationen von Tumoren der Lider* usw. verliefen unter Novocainanwendung meist schmerzlos. Namentlich aber ist das

Novocain zur anästhesierenden Infiltration selbst *entzündlichen Gewebes* geeignet. Es können *Enukleationen sogar schmerzhafter Bulbi* schmerzlos ausgeführt werden. Die Dauer der Anästhesie reicht sowohl bei der Enukleation als auch bei *plastischen Lidoperationen und Tumorexstirpationen*, die nicht über 10 Minuten dauern, wohl aus, um die Operation schmerzlos zu Ende zu führen.

Prof. Dr. A. Siegrist (Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 1907, Bd. III) möchte seine Methode der *Exenteratio* und *Enucleatio bulbi* mit Lokalanästhesie zur Nachprüfung empfehlen. Nach genügender Kokainisierung der Konjunktiva und Kornea wird mit einer Glasspritze (siehe Abbildung) mit gebogenem Ansatz oben, unten, nasal und temporal zwischen Bulbus und Orbitalwand nach hinten bis zur Einschnittstelle des Sehnerven eingegangen und je 0,75 ccm einer 2%igen Novocainlösung mit etwas Suprareninbeimischung injiziert. 1–2 Minuten nach den Injektionen kann man mit der Enukleation oder Exenteration beginnen, während welcher der Patient nicht den geringsten Schmerz empfindet, ganz gleichgültig, ob das Auge stark injiziert oder druckempfindlich ist, oder nicht. Selbst bei einer Injektionsmenge von 3 ccm in toto wurden niemals Intoxikationserscheinungen beobachtet. Besonders eignet sich die Lokalanästhesie für solche Fälle, in denen eine Allgemeinnarkose kontraindiziert erscheint.



Dr. H. Schlüter (Monatsblätter für Augenheilkunde 1907, N. F. IV. Bd.) stellte vergleichende Untersuchungen über die Wirkung von Novocain und Kokain an, indem er mittels sinnreich konstruierter Reizhaare die verschiedenartige Empfindlichkeit der Kornea nach Einträuflung gleich starker Lösungen beider Mittel in das linke resp. rechte Auge der Versuchspersonen prüfte. Diese Untersuchungen wurden durch die praktische Verwertung des Novocains bei poliklinischen Eingriffen an Patienten der Universitäts-Augenklinik zu Leipzig (Geheimrat Prof. Dr. Sattler) ergänzt. Auf Grund derselben

empfiehlt Autor das Novocain zur Ausführung kleinerer *Eingriffe an Bindehaut und Hornhaut* in 10%iger Lösung. Die geringeren Konzentrationen sind ohne Zusatz von Suprarenin nicht von so intensiv anästhesierender Wirkung, wie die gleich starken Lösungen von Kokain. Mit Zusatz von Nebennierenextrakt jedoch sind 1—2%ige Novocainlösungen zur Infiltrationsanästhesie mit völlig gleichwertigem Erfolge z. B. bei *Enukleationen und Vernähungen* zu benutzen. Hierzu kommt noch als wesentlicher Vorzug die bedeutend geringere Giftigkeit des Novocains, die selbst dann nicht beeinträchtigt wird, wenn hiervon im gegebenen Falle eine stärkere Konzentration angewendet wird.

IV. Novocain in der Dermatologie und Urologie.

Dr. Duhot (Annales de la Policlinique Centrale de Bruxelles 1905, No. 12) berichtet über die Anwendung des Novocains bei Erkrankungen der Harnwege. Er hat bei einer *Zirkumzision* mit 2 ccm der 2%igen Lösung mit einem Zusatz von 2 Tropfen 1%oiger Suprareninlösung vollkommene Anästhesie erzielt; auch die sehr empfindliche Gegend des Frenulums war ganz unempfindlich. Mit derselben Menge dieser 2%igen Lösung hat er ferner eine Reihe von *harten Schankern der Vorhaut absolut schmerzlos exzidieren können.* Auch die Naht wurde hierbei nicht gespürt. — Durch Injektion von 4 ccm der 2%igen Novocainlösung unter Zusatz von 2 Tropfen Suprareninlösung 1:1000 erreichte er eine schmerzlose *Ausräumung der Bartholinschen Drüse, Eröffnung von Bubonen;* auch *Kondylome* konnte er in vollkommener Anästhesie *mit dem Galvanokauter entfernen,* nachdem er einige Tropfen der Lösung an ihrer Basis injiziert hatte. — Zu *Spülungen der Urethra posterior* benutzt er eine 4%ige Novocainlösung. Für die *Anästhesierung der Blase* reicht die 2%ige Novocainlösung vollkommen aus, wenn man nur zystoskopieren will, während zu *Operationen in der Blase auf zystoskopischem Wege* eine 3—4%ige Lösung vorzuziehen ist. — Die Injektion von Novocain in das Gewebe hindert die Wundheilung per primam intentionem in keiner Weise. — Nach Duhots Meinung verdient das Novocain durchaus den Vorzug vor Stovain und anderen neueren Anästhetizis, da diese erhebliche Reizwirkung

ausüben. Von allen neuen Lokalanästhetizis kommt Novocain dem Kokain am nächsten und hat vor allen diesen den Vorzug, sehr wenig toxisch und leicht sterilisierbar zu sein. — Die 2%ige Lösung mit einem geringen Zusatz von Suprarenin dürfte nach Duhot die am meisten anzuwendende sein.

Dr. Robert Lucke (Monatsschrift für Harnkrankheiten und sexuelle Hygiene 1906, Heft 3) hält das Novocain in bezug auf Reizlosigkeit für ideal. Es verdient überall da dem Kokain vorgezogen zu werden, wo man dieses mit Suprarenin zusammen anwendet. Nimmt man also die Urethroskopie, die Anästhesie für Janetsche Spülungen und für Zystoskopien aus, so muß die Novocain-Suprarenin-Anästhesie der mit Kokain-Suprarenin in allen Fällen von *Affektionen der Harnröhre and Blase* vorgezogen werden. Die vordere Harnröhre wird durch Einspritzung von 2—5—10 ccm 1%iger Novocainlösung, der man unmittelbar vor dem Gebrauch 3—5 Tropfen Suprareninlösung (1:1000) zugesetzt hat, unempfindlich gemacht. Die Lösung muß 10 Minuten zurückgehalten werden und wird durch Streichen über die ganze Harnröhre verteilt. Durch stärkeres Streichen gelingt es meist auch die hintere Harnröhre zu anästhesieren; beabsichtigt man dies, so empfiehlt es sich, etwas mehr Suprareninzusatz zu nehmen, wenigstens 5 Tropfen. Die hintere Harnröhre kann man auch direkt unempfindlich machen, indem man mit dem Guyonschen Instillator 2—3 ccm der 1%igen Novocainlösung mit 6—10 Tropfen Suprareninlösung langsam (innerhalb von 5—10 Min.) einträufelt. — In die Blase bringt man 1 ccm Suprareninlösung (1:1000), mit 100 oder mehr ccm Wasser verdünnt, und läßt dann auf je 20 ccm Wasser 1 ccm 10%iger Novocainlösung einlaufen. Diese nun 0,5%ige Novocainlösung bleibt während der ganzen Operation oder wenigstens 15 Minuten in der Blase. — Will man neben der Blase auch die Harnröhre unempfindlich machen, so füllt man zuerst die Blase mit der verdünnten Suprareninlösung, anästhesiert dann die hintere Harnröhre, fügt dann die 10%ige Novocainlösung zu der Flüssigkeit in der Blase hinzu, und schließlich anästhesiert man die vordere Harnröhre. — Novocain eignet sich ganz hervorragend zu Gewebsinjektionen und kann bestens für *Operationen am Penis und Skrotum* empfohlen werden. — Auch bei der *Zystoskopie* kann der Schmerz, den die Zerrung eines straffen Ligam. suspensorium penis macht, leicht vermieden werden, wenn

man im Winkel zwischen Penis und Bauchwand einige ccm der 1%igen Novocainlösung mit 1 Tropfen Suprareninlösung (1:1000) injiziert. Für *vordere Darmoperationen* infiltriert man das Unterhautzellgewebe ungefähr entsprechend der Linea interischiadica mit der Braunschen Lösung II (Novoc. 0,25 g, physiologische Kochsalzlösung 50,0, Suprareninlösung [1:1000] 5 Tropfen), indem man von einer Hautquaddel in der Raphe nach beiden Seiten geht. In den lateralen Teilen geht man mit der dünnen langen Nadel dann tiefer unter den Musculus perinaei profundus gegen den Knochen und injiziert Braunsche Lösung III (Novoc. 0,1 g, physiologische Kochsalzlösung 10,0, Suprareninlösung [1:1000] 5 Tropfen). Außerdem infiltriert man noch im Operationsgebiet das Unterhautzellgewebe streifen- oder rautenförmig. Für größere Penisoperationen ist an die eben beschriebene Ausschaltung des N. pudendus noch eine ringförmige Umspritzung an der Peniswurzel hinzuzufügen. — Verf. schließt mit den Worten: „Ich kann nur zu Versuchen mit Novocain (+ Nebennierenpräparat) raten und bin überzeugt, daß jeder bei richtiger Technik mit dem Mittel zufrieden sein wird."

Dr. Theodor Mayer (Dermatologische Zeitschrift 1906, Bd. XIII, Heft 3) schreibt, daß sich *Novocain als schmerzaufhebender Zusatz zu Quecksilber-Injektionen* gut eignet. Da es mit Sublimat eine Fällung gibt, kombiniert man das Novocain mit Sublamin, das in entsprechend größerer Menge das Sublimat vollständig ersetzen kann. (3,4 g Sublamin = 2,0 g Sublimat.) Er empfiehlt deshalb folgende Rezepte:

Sublamin. 1,7	Sublamin. 0,85
Aqu. dest. ad 50,0	Aqu. dest. ad 50,0
Coque, refrigera et adde	Coque, refrigera et adde
Novocain. 0,75	Novocain. 0,5
D. i. vitro fusco ampl.	D. i. vitro fusco ampl.

„Diese den üblichen 2- resp. 1%igen Sublimatlösungen entsprechenden Injektionsflüssigkeiten stehen diesen an Wirksamkeit gleich, haben jedoch vor ihnen den Vorzug voraus, gänzlich oder fast gänzlich schmerzlos eingespritzt werden zu können."

Dr. Freemann (Dermatologisches Centralblatt 1906, Bd. IX, Heft 8) berichtet über *„Novocain-Nitrat in der Urologie"* aus

der Josephschen Poliklinik in Berlin: „Da das sonst allgemein gebräuchliche Novocain (= das salzsaure Salz des p.Amidobenzoyldiäthylaminoäthanol) mit Silberlösungen Niederschläge von Chlorsilber bildet, verwendete ich als schmerzstillenden Zusatz zu Silberlösungen das *Novocain-Nitrat und* prüfte dieses auf *seine Brauchbarkeit als Anästhetikum in der Urologie bei gewissen Fällen von akuter Gonorrhoe.* Die Fälle betrafen Patienten, welche über heftige Schmerzen während der Injektionen klagten oder solche, deren Muscul. compressor urethrae so stark war, daß ein Anästhetikum sie erst in den Stand setzen mußte, die Injektionsflüssigkeit bis in die Blase durchdringen zu lassen, ohne unerträgliche Schmerzen zu verursachen. In 45 Fällen *akuter Gonorrhoe* hat Verfasser das Novocain-Nitrat angewendet, hiernach niemals schädliche Nebenwirkungen beobachtet und damit Erfolge erzielt, die auf andere Weise unmöglich gewesen wären.

Von Wichtigkeit für die Anwendung des Novocain-Nitrats ist die Tatsache, daß das Mittel mit Albargin kombiniert werden kann, ohne daß eine Zersetzung oder Abschwächung in der Wirkung der beiden Präparate eintritt; ihre Lösung bleibt selbst in unverschlossenen Flaschen mehrere Tage vollständig klar.

Die Anwendung geschah in folgender Weise: In 100 ccm 1 ‰ iger Albarginlösung wurden 3 g Novocain-Nitrat gelöst; von dieser Lösung wurden 10 ccm in die Urethra gespritzt, und der Patient angewiesen, den Meatus geschlossen zu halten und die Flüssigkeit 10 Minuten in der Urethra zu lassen. Sodann wurde die Urethra anterior mit der Janetschen Spritze und Albarginlösung 1 : 1000 völlig gereinigt, und etwa 400 ccm der Lösung in die Blase gespritzt, worauf der Patient urinieren durfte. — Die Novocainnitrat-Albarginlösung wurde nur in den ersten Tagen der Behandlung, bis das akute Stadium vorüber war oder bis der Patient den Muscul. sphincter beherrschen und die Lösung in die Blase durchlassen konnte, angewandt. — Freemann hat bis zu 10 % Novocain-Nitrat enthaltende Lösungen angewendet, fand jedoch, daß eine Konzentration von 3 % in allen Fällen genügte. — „Zum Schlusse will ich meine Ergebnisse dahin zusammenfassen, daß das Novocain-Nitrat ein gutes lokales Anästhetikum von sehr geringer Giftigkeit ist, absolut reizlos wirkt und mit Albargin kombiniert werden kann, ohne daß eines von beiden Medikamenten Einbuße an seiner Wirksamkeit erleidet. In Fällen,

wie die oben beschriebenen, leistet es dem Arzte ausgezeichnete Dienste."

Dr. Arthur Strauß (Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 2) erörtert in seiner Arbeit die Frage, ob durch die *Zerstörung des syphilitischen Primäraffektes* das syphilitische Gift noch im Keime erstickt werden kann. Nach den neueren Untersuchungen scheint es erwiesen, daß die dem Primäraffekt zunächst liegenden Drüsen auf die Resorption der Spirochäten in die Blutbahn eine Zeitlang hemmend einzuwirken vermögen. Aus diesem Grunde macht Autor den Vorschlag, einen Versuch zur Abortivbehandlung durch Frühbehandlung *mittels Quecksilberinfiltration und Kauterisation* zu machen. Er hofft hierdurch erstens die Spirochäten im Primäraffekt und dem ihn umgebenden Lymphsystem zu verringern und in den bereits erkrankten Gewebsteilen die Bildung bakterizider Stoffe nach Möglichkeit zu vergrößern. Die bakterizide und resorptionshemmende Kraft des Infiltrationsödems verstärkt er durch Suprarenin. Den Lösungen wird Novocain zugesetzt, da sich dieses als das beste Anästhetikum erwiesen hat. Hierdurch läßt sich die Kauterisation schmerzlos ausführen, andererseits wirken nach Rosenbach und Spieß die Anästhetika gleichzeitig entzündungswidrig. Die zur Injektion benutzte Lösung wird nach folgender Formel hergestellt:

Hydrarg. oxycyanat.	1,0
Novocain.	4,0
Natr. chlorat.	0,2
Sol. Suprarenin. (1 : 1000)	gtt. II
Aq. dest. ad	100,0

Diese unbegrenzt haltbare, sterilisierbare Lösung ruft bei Injektion von 1—2 ccm kein stärkeres Ödem hervor, als es bei der Braunschen Anästhesie erzielt wird und gestattet, wie ich gleichmäßig in einer größeren Anzahl von Fällen konstatieren konnte, die fast völlig schmerzlose Vornahme der Kauterisation. Das Ödem bildet sich verhältnismäßig rasch zurück und die Geschwüre heilen schnell. Die Methode ist sehr einfach in der Sprechstunde durchzuführen. Zunächst suche man den Nachweis der Spirochäten zu erbringen. Nach sorgfältiger Desinfektion spritzt man die Lösung nach Art der Schleichschen Infiltration unter das Ulcus, wartet einige Minuten, kauterisiert und bedeckt die kauterisierte Stelle mit einem Streupulver und Dermatol- oder einer anderen Gaze.

Ein Urteil über den Wert dieser Methode glaubt Autor erst dann geben zu können, wenn er, außer den bisherigen, noch eine weit größere Anzahl von Fällen behandelt und eine jahrelange Beobachtung hat durchführen können.

Dr. Raoul Blondel (Bulletin Général de Thérapeutique 1906, No. 17 und Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1907, No. 1) urteilt als Chef der chirurg. Abteilung der Charité zu Paris über Novocain wie folgt: „Meine Aufmerksamkeit wurde hauptsächlich dadurch auf Novocain gelenkt, weil die hiermit erzielte Anästhesie viel länger anzuhalten schien, als ich selbst jemals bei Anwendung von Kokain usw. zu beobachten Gelegenheit hatte. Selbst nach 20 und 25 Minuten konnte ich Nadeln in die Wunden legen, ohne daß der Einstich in die Haut schmerzhaft gewesen wäre. Dies war sowohl am Kopfe wie am Fuße der Fall, nur beim Perinaeum war eine gewisse Empfindlichkeit bemerkbar. Was die *Kürettage* betrifft, so gehe ich gewöhnlich in der Weise vor, daß ich 10 Minuten lang einen mit einer 1%igen Novocainlösung imprägnierten Streifen im Uterus liegen lasse. Alle Fälle, die ich gesehen habe, gehörten den *Metritiden hämorrhagischer Form* an, bei der durch die Auflockerung der Schleimhaut die Resorption des Anästhetikums begünstigt wird." Gewöhnlich benutzte Autor die 2%ige Novocainlösung, viermal wurde die 5%ige Lösung angewandt und zwar *zur Behandlung der Ureteren und der Blase* bei weiblichen Individuen. „Ich konnte nach einfachen Novocain-Pinselungen eine völlige Unempfindlichkeit der Ureteren in einem Falle von *Diszision der periurethralen tiefen Krypten* und in drei Fällen von intravesikalen *Einträufelungen von Arg. nitr.* konstatieren; die Sensibilität kehrte erst nach 20 Minuten wieder. Meine Ausführungen zusammenfassend kann ich sagen, daß das Novocain durch das Fehlen jeder Giftwirkung einen wirklichen Fortschritt gegenüber dem Kokain bedeutet und daß es sowohl durch das Fehlen jeder gefäßerweiternden Wirkung, wie auch durch die viel längere Dauer der Anästhesie dessen Ersatzpräparate überragt."

Dr. Otto Große (Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 4) operierte in Novocain-Suprarenin-Anästhesie einen 41jährigen Mann, der sich einen 10 und einen 3,5 cm langen Bleistift in die Harnröhre eingeführt hatte. Verfasser gelang es zunächst, den größeren Fremdkörper nach Inzision

in der Dammgegend zu extrahieren, und darauf nach *Spaltung der Pars membranacea und prostatica der Urethra* mittels einer kleinen Steinzange den kleineren Bleistift aus der Blase zu entfernen.

Dr. Artur Strauß (Monatshefte für praktische Dermatologie 1907, No. 2) empfiehlt, auf Grund seiner Versuche und zahlreichen Erfahrungen, an Stelle der früher gebrauchten Quecksilberparaffinemulsion die nachstehende Formel zu benutzen, um die Klagen über Schmerzen an der Injektionsstelle und in den Beinen zu vermeiden.

I. Vasenol. c. Hydrarg. salicyl.
sterilisat. 10% 100,0
II. Novocain. . . . . 2,0—4,0
Solve in aq. dest. q. s.
Misce I & II.

Autor hat die verschiedensten Anästhetika geprüft und Novocain als das zweckmäßigste und harmloseste befunden, durch welches die *Hydrarg. salicylic.-Einspritzungen* selbst bei sehr empfindlichen Patienten erträglich gestaltet werden.

Dr. Victor Drucker (Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 15) gibt einen Überblick über Anwendung der Anästhetika in der urologischen Praxis, dem er noch nützliche Anmerkungen über die Technik der Anästhesierung anfügt. Novocain hat nach seinen Erfahrungen dem Kokain gegenüber manche Vorteile, wenn es diesem auch bei der Schleimhautanästhesie in derselben Dosis nicht gleichkommt. Als vorzüglich geeignet wurde es für *Gewebsinjektionen* befunden, wo sein Vorzug vor den übrigen Anästhetizis anerkannt werden muß.

Dr. Victor Drucker (Pester medizinisch-chirurgische Presse 1908, No. 6) suchte sich über den *Wert der neueren Anästhetika in der Urologie* Gewißheit zu verschaffen und prüfte sie in der Abteilung für Krankheiten der Harnorgane an der Budapester Allgemeinen Poliklinik (Dozent Hugo Feleki). Seine Erfahrungen stimmen mit denen der früheren Autoren überein. „Den Wert des Novocains können wir mit der Erklärung ganz genau präzisieren, daß wir dasselbe *zur Einspritzung in das Gewebe* als besonders geeignet befunden haben und auf diesem Gebiet seine Vorzüge vor den anderen Anästhetizis anerkennen." Besonders hervorzuheben ist die geringe Giftigkeit.

Dr. Ferdinand Winkler (Wiener medizinische Wochenschrift 1908, No. 30) sucht den Übelstand der bekanntlich geringen Tiefenwirkung von Silbernitratlösungen bei Schleimhautspülungen zu beseitigen, indem er die Funktionen der *Elektrokatalyse* benützt. Zur Behandlung der hinteren Harnröhre verwendet er einen mit Silberdraht armierten, doppelläufigen englischen Katheter, mit mehrfach durchlochtem Ausflußrohr.

Vor der Einführung der Instrumente wird die Harnröhre abgespült und mit Hilfe eines Kapillarkatheters durch Einführung einer 5%igen Novocain-Lösung unempfindlich gemacht, die bei Kranken mit leicht vulnerabler Harnröhre mit Suprareninlösung (1:1000) āā gemischt wird.

Als Spülflüssigkeit benützt man eine ¼%ige Silbernitratlösung. Das in die Harnröhre eingeführte Instrument wird mit dem positiven Pol in Verbindung gebracht. Die negative Elektrode wird auf das Perinaeum gelegt, oder der Penis wird mit feuchter Watte umwickelt, darauf ein Stanniolblatt gelegt und dieses durch eine Polklemme mit dem negativen Pol in Verbindung gesetzt. Nach Schluß der elektrolytischen Sitzung muß der Strom zuerst auf Null gestellt und mit umgekehrter Polanordnung erneut durchgeleitet werden. Erst dann ist die Sonde ohne Anwendung von Gewalt vorsichtig herauszuziehen.

Unmittelbar nach jeder Sitzung wird die Harnröhre zur Vermeidung von Nachschmerzen oder Ödemen ausgespült.

Dr. Victor Blum (Zeitschrift für Urologie 1909, Heft 2) bespricht ausführlich ein neues *intravesikales Operationsverfahren*, um hierdurch die Eröffnung der Blase zum *Zwecke der Exstirpation von Tumoren* zu umgehen. Er sucht dem mehr oder minder begründeten Vorurteile über die relativ schwierige Technik zu begegnen, indem er die von ihm vorgeschlagene Modifikation des intravesikalen Instrumentariums zur Anwendung dringend anempfiehlt, da seine hiermit erzielten Resultate sehr befriedigende sind. Der Operation geht die Anästhesierung und Anämisierung der Blase und Urethra voraus. Ist die Harnröhre des Patienten zu eng, so wird dieselbe mittels eines Dauerkatheters 24 Stunden vorher erweitert. Empfindliche Patienten erhalten ½ Stunde vor der Operation ein Beruhigungsklysma nach dem Rezept:

Antipyrin. 2—3 g
Tinct. opii simpl. 20 gtt.
Aq. dest. 100,0

Unmittelbar vor der Operation werden 5—10 ccm Novocain-Suprarenin-Lösung in die vorher entleerte Blase, und 1—2 ccm in die Urethra instilliert. Die Lösung besteht aus

Novocain. hydrochl. 1,0
Sol. Suprarenini (1 : 1000) 10,0
Aq. dest. ad 30,0

Die Blase wird mit 150 ccm sterilisierter 3%iger Borsäurelösung oder sterilisiertem Wasser gefüllt, und alsdann wird das Instrument eingeführt.

Die Orientierung in der Blase und die weiteren Manipulationen bieten mit dem einfachen Instrumentarium des Autors für jeden, der mit der Ureterenzystoskopie vertraut ist, keine Schwierigkeiten.

Verfasser hofft, daß auf die intravesikale Operationsmethode zur Behandlung der Blasentumoren in Zukunft die Wahl fallen wird.

V. Novocain in der Oto-Rhino-Laryngologie.

Prof. Dr. Rud. Haug (Archiv für Ohrenheilkunde 1906, Band 69) hielt über die Verwendung des Anästhetikum Novocain bei *„Ohroperationen und zur Therapie von Ohraffektionen"* einen Vortrag in der Münchener Laryngo-Otologischen Gesellschaft. Mit Novocain wurden folgende Operationen ausgeführt:

1. Operationen an der Ohrmuschel. *Othämatom der rechten Ohrmuschel, Karzinom der linken Ohrmuschel, Fibrom am Ohrläppchen und ein subperiostaler Abszeß am Planum mastoideum infolge einer Otitis externa.* Als Anästhetikum diente die ½%ige Novocainlösung II nach Braun. Die Anästhesie war stets ausreichend; die Heilung erfolgte, abgesehen von den gewöhnlichen leichten Reizerscheinungen am Knorpel, schnell und reaktionslos.

2. Operationen im Gehörgange und in der Paukenhöhle. 2 Fälle von *Otitis med. chron. perfor. mit Polypenbildung*: in dem einen gelangte eine 10%ige Novocainlösung während einer Viertelstunde zur Einwirkung, jedoch war die Schmerzlosigkeit keine ganz vollkommene. Im zweiten

Falle wurde eine 20%ige Novocainlösung eine Viertelstunde lang appliziert, und es konnte alsdann der außergewöhnlich große Polyp schmerzlos entfernt werden.

2 Fälle von *Otitis med. purul. mit Granulationen.* Hierbei genügte die Einträufelung einer 20%igen Novocainlösung, einmal mit, das andere Mal ohne Suprareninzusatz, um die Entfernung der Granulationen ohne erhebliche Schmerzen vorzunehmen. 2 Fälle von *Otitis med. chron. mit Karies des Hammers;* da durch die bloße Einträufelung keine genügende Anästhesie zu erzielen war, wurde an der hinteren Wand des Gehörganges entlang die ½%ige Novocainlösung II nach Braun injiziert, und konnte die Operation (Entfernung des Hammers) schmerzlos zu Ende geführt werden.

Bei 4 Fällen von *Rezessuseiterung* (einmal mit Dilatation der Trommelfell-Lücke) gelang die Ausspülung und Einbringung starker Jod-Jodkali-Glyzerinlösung nach Anwendung von 20 bis 25%iger Novocainlösung sehr gut. In 2 Fällen von *Otitis externa* mit starker Schwellung war Novocain allein wirkungslos. Es mußte vor der Applikation des Novocains mit Alkohol-Äther (20 + 20) getränkte Watte eingelegt werden, um die Schmerzhaftigkeit herabzusetzen.

3. Operationen am Trommelfell. In 9 Fällen von *Otitis med. acuta* wurde durch Einträufelung einer 20%igen Novocainlösung die Sensibilität des Trommelfells zwar stark herabgesetzt, doch löste die Parazentese noch deutliche Reaktion aus. Besser war die Wirkung der 20%igen Novocainlösung, wenn vorher 15 Minuten lang 10%iges Karbolglyzerin eingeträufelt wurde; in 6 Fällen war dann die Parazentese fast ohne Schmerzen ausführbar. Durch 30 Minuten lange Einwirkung einer Lösung von Acid. carbol. liquefact. 2,5, Novocain. 5,0, Glycerin. 25,0 konnte ebenfalls eine vollkommene Anästhesie erzeugt werden. In je 2 Fällen von akuter und subakuter Otitis media wurde 0,3–1,0 ccm der Novocainlösung III resp. II nach Braun in den Meatus injiziert, die Parazentese war dann schmerzlos.

4. 3 Fälle von *Mastoiditis* wurden unter Infiltrationsanästhesie mit Novocainlösung II nach Braun vollkommen schmerzlos operiert. Das Meißeln während der Operation wurde nur als Erschütterung, nicht aber als Schmerz empfunden.

5. In 26 Fällen *von akutem exsudativem Mittelohrkatarrh ohne Perforation* wurde Novocain in Verbindung mit Karbol- oder Thymolglyzerin eingeträufelt. Am besten wirksam war

das Novocain, wenn es mit dem Karbol- resp. Thymolglyzerin zusammen gegeben wurde nach folgenden Rezepten:

Rp.		Rp.	
Acid. carbol. liquefact.	2,5	Thymol	0,1
Novocain	5,0	Novocain	4,0
Glycerin. pur. . . .	25,0	Glycerin. pur. . . .	20,0

MDS. Zur Einträuflung in das Ohr mehrmals täglich nach Vorschrift.

Durch diese Einträuflungen wurde der Schmerz fast ganz beseitigt, und es hatte den Anschein, als ob der Prozeß dadurch leichter kupiert werden könne.

In der epikritischen Besprechung der erhaltenen Resultate unterscheidet Prof. Haug folgende Arten der Wirkungsweise eines Anästhetikums: Perkutane (durch die unverletzte Oberhaut hindurch), endermatische Anästhesierung, Leitungsanästhesie und Schleimhautanästhesie (in der Paukenhöhle). — Perkutan darf das Novocain nicht in wässeriger Lösung angewendet werden, sondern am besten in Kombination mit Karbol- oder Thymolglyzerin. Angenehm wurde empfunden, daß Novocain im äußeren Gehörgange keine Färbung und keine Quellung verursacht. — „Fraglos ausgezeichnet sind die vermittelst Novocain gewonnenen Resultate bei endermatischer Anwendung nach Maßgabe der Schleichschen Infiltrationsanästhesie." Bei richtiger Ausführung derselben und Verwendung der $\frac{1}{2}$%igen Novocain-Suprarenin-Lösung, welche meistens angewendet wurde, ist eine absolute, völlige Schmerzunempfindlichkeit zu erzielen. Die perichondritischen Reizungen bei Operationen an der Ohrmuschel sind nicht durch das Novocain verursacht, sondern rühren, wie bekannt, von der großen Irritabilität des Knorpellagers her. Unter Infiltrationsanästhesie konnte auch die Aufmeißelung des Warzenfortsatzes ganz schmerzlos vorgenommen werden. Die Blutungen während und nach der Operation waren gering; der Verlauf der Wundheilung wurde in keiner Weise ungünstig durch das Novocain beeinflußt.

Ebenso war bei der peripheren Leitungsanästhesie der Effekt immer völlig zweckentsprechend. Nach der Injektion längs der Gehörgangswandung in die Tiefe konnte der betreffende operative Eingriff meist ohne stärkere Reaktion ausgeführt werden. Bei der Anästhesierung der Schleimhaut der Paukenhöhle (ohne Injektion) waren die Resultate schwankend, und liegt dies an den anatomischen Verhältnissen, die infolge der

Schichten und Buchten, eventuell auch wegen der vorhandenen Granulationen, ein vollkommenes Eindringen der anästhesierenden Lösung unmöglich machen. Das trifft natürlich auch für andere Lokalanästhetika zu. „Doch dürfen wir immerhin sagen, daß die Erfolge bei der Verwendung der Novocain-Suprarenin-Lösungen im allgemeinen bessere sind, als bei den bisher angewandten lokalen Anästhetizis, zumal wir keine Angst zu haben brauchen vor Intoxikationen. Wenigstens habe ich in all meinen diesbezüglichen Fällen bis jetzt kein Anzeichen einer Intoxikation finden können, trotzdem die Quantität des Mittels und die Zeitdauer für dessen Resorption immer eine genügend große war, um solche auszulösen."

Von den *26 Fällen akuter Mittelohrentzündung*, die nur mit Einträuflung von Karbol- oder Thymolglyzerin-Novocain-Lösung ohne Operation behandelt wurden, waren *14 einfache akute katarrhalische Reizungen mit leichten bis mittelstarken Schmerzen.* Durch die Einträuflung wurden allemal die Schmerzen und die Reizungserscheinungen in 1—4 Tagen (siebenmal innerhalb ½—10 Stunden) zum Schwinden gebracht, und nach 4—8 Tagen war vollständige Heilung zu konstatieren. Die übrigen 12 Fälle boten das typische *Bild der akuten exsudativen Mittelohrentzündung.* Die *Schmerzen* waren hier in allen Fällen *stark* und das Hörvermögen hochgradig beeinflußt; in drei Fällen war außerdem das Labyrinth mitbeteiligt. Auch bei diesen schweren Fällen wurden die Schmerzen meist bald behoben und zwar in 4 Fällen schon nach ½—5 Stunden, in 6 Fällen nach einem halben bis zwei Tagen. Parallel mit der Abnahme der Schmerzen ging die Entzündung ohne jeden weiteren Eingriff zurück, und konnte bei allen 10 Patienten die Heilung innerhalb 5—13 Tagen festgestellt werden. In 2 vernachlässigten Fällen, die erst zu spät zur Behandlung gelangten, kam es zum Durchbruch. Der Schmerz war zwar nicht ganz wegzubringen, aber es trat infolge der Einträufelungen eine erhebliche Linderung ein, und konnten auch diese beiden Fälle am 16. bezw. 18. Tage als geheilt betrachtet werden. „Im allgemeinen wurde die Beobachtung gemacht, daß, je früher die Fälle der Behandlung mit Novocain zugeführt werden konnten, auch um so bälder und rascher die Entzündungserscheinungen, selbst wenn sie recht hochgradig waren, zum Rückgange kamen." Nach Ansicht von Prof. Haug kann durch frühzeitige Anwendung des Mittels der Pro-

zeß kupiert werden. Wenn auch Karbolglyzerin für sich allein schon schmerzstillend wirkt, so wird seine Wirkung durch den Novocainzusatz doch eine ungleich raschere und intensivere. — „Auf jeden Fall dürfen wir wohl sagen, daß wir im Novocain einen sowohl für die operative als auch konservative Therapie vieler Ohraffektionen durchaus wertvollen Arzneikörper vor uns haben, und wäre es nur zu begrüßen, wenn auch von anderer Seite zur Klärung noch weitere Erfahrungen über die Wirksamkeit desselben gesammelt würden."

Anhangsweise teilt Prof. Haug noch mit, daß bei mehreren Fällen von *subjektiven Geräuschen im Labyrinth* intratympanale Injektionen der Braunschen Novocain-Lösung II gemacht wurden. Er spritzte einige Tropfen, bis zu ¹/₃ ccm, der Lösung ein und verteilte sie durch den Luftstrom. In manchen Fällen ließen die Geräusche sofort oder bald nach, oder hörten auch ganz auf. Ob dieses Resultat von Dauer sein wird, läßt sich bis jetzt nicht sagen. In 2 Fällen scheinen aber die Geräusche definitiv verschwunden zu sein.

Dr. J. Moskovitz (Ungarische medizinische Presse 1906, No. 29) schildert einen Fall von *Entzündung des Ring-Gießbeckengelenkes.* Diese Kehlkopfaffektion war als gonorrhoischen Ursprungs zu betrachten. Unter lokaler Behandlung mit einer 10%igen Novocain-Suprarenin-Lösung besserte sich die Entzündung, wenngleich noch hie und da Schmerzen auftraten.

Sanitätsrat Dr. Maximilian Bresgen (Therapeutische Rundschau 1908, No. 20) sucht das *Heufieber* durch Herstellung gesunder Nasenluftwege zu behandeln. Er schlägt vor, hierfür die Zeit im September zu wählen, wenn sich der Patient von seiner Erkrankung erholt hat. Die gründliche Beseitigung der zugrundeliegenden Dauerentzündung der Nasenschleimhaut wird in den meisten Fällen mit der elektrischen Glühhitze zu erreichen sein. Man beginnt mit der weitesten Nasenhälfte und verwendet zur Anästhesierung Kokain resp. Novocain, dergestalt, daß zunächst die 20%ige Kokainlösung aufgepinselt wird, dann die 20%ige Novocain-Suprarenin-Lösung und weiterhin beide abwechselnd. Zur Nachbehandlung der Brandstellen eignet sich am besten Perhydrol Merck 10:40 mittels watteumwickelter Nasensonde. Die Wieder-

holung der Behandlung darf in keinem Falle später als sechs Monate nach der ersten stattfinden, besser noch früher, um Rückfälle zu verhüten.

Prof. Dr. G. Spieß (Archiv für Laryngologie Bd. 21 Heft 1) empfiehlt nachdrücklich eine konsequente Anästhesierung bei der Behandlung von *Kehlkopftuberkulose.* Die Behandlungsweise baut sich auf seiner Theorie von der Bedeutung der Anästhesie in der Entzündungstherapie auf. Sie geht von dem Gedanken aus, daß der irritierende Reiz es ist, welcher reflektorisch erst die übrigen Entzündungserscheinungen hervorruft.

Durch die Anästhesierung werden erstens die bestehenden *Entzündungen* beseitigt, und zweitens werden sowohl die eventuell nötigen *chirurgischen Eingriffe* schmerzlos, als auch deren Verlauf reaktionslos gestaltet. Die erforderliche Anästhesierung suchte Spieß früher durch Einblasungen von Orthoform und Anästhesin, sowie durch Einpinselungen und Einträuflungen von Emulsionen der genannten Mittel oder von Lösungen von Kokain und anderen Anästhetizis zu erreichen. Neuerdings erzielt er einen weit größeren Effekt durch submuköse Injektionen von Novocain in 2—5%iger Lösung, die vor dem Gebrauch jedesmal sorgfältig sterilisiert wird; die Quantität der Injektionsflüssigkeit beträgt 1—2 ccm, je nachdem ob eine oder mehrere Stellen zu injizieren sind.

Gewöhnlich genügen täglich 1—2 Injektionen, aber selbst häufigere lassen sich bei der relativen Ungiftigkeit des Novocains längere Zeit hindurch ausführen.

Wo *Erosionen, ulzeröse Prozesse, stärkere Infiltrate oder tuberkulöse Tumoren* bestehen, reicht die Methode zur Heilung nicht aus und muß mit möglichst radikalem, chirurgischem Vorgehen kombiniert werden. Die postoperative Reaktion wird wiederum mit Novocaininjektionen bekämpft. Spieß fordert zur Nachprüfung seiner Methode auf und bemerkt, daß die Behandlung der Kehlkopftuberkulose jetzt zu seinem Lieblingsgebiet geworden ist, seitdem sich die Resultate so sehr gebessert haben, ja teilweise eklatante geworden sind.

VI. Novocain in der Zahnheilkunde.

Dr. B. Sachse (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 45) berichtet über die Anwendung des Novocains

für *zahnärztliche Zwecke.* Er empfiehlt für Extraktionen die 2%ige, für alle sonstigen Zwecke die 1%ige Lösung. — Die Injektionen von Novocain werden, wie Sachse ausführt, vom Gewebe ganz außerordentlich gut vertragen. „Die Extraktionswunden, die nach Anwendung von Kokain-Suprarenin-Lösungen leicht geschwollene und gerötete Ränder haben und entschieden langsamer verheilen, als solche ohne jede Injektion, sehen bedeutend besser aus und verheilen reaktionslos. Viel wichtiger aber ist diese absolute Reizlosigkeit des Novocains bei Injektionen in das gesunde Gewebe behufs *Erzielung von Dentin-Anästhesie.* Ich habe oft die Patienten nach Kokain-Suprarenin-Injektion über tagelange Empfindlichkeit des injizierten Gewebes klagen hören, ja ich habe Fälle gehabt, wo die Patienten sich die Wiederholung der Injektion verbaten. Das kommt nach meinen Erfahrungen beim Novocain nicht vor, das Gewebe zeigt keinerlei Reizerscheinungen, und ich habe deshalb in den letzten Monaten in bedeutend mehr Fällen die Dentin-Anästhesie erzeugt, als in entsprechenden Zeitraum bisher." — Ganz besonders wertvoll ist ferner die geringe Giftigkeit des Novocains, in 130 Fällen sind nicht die geringsten Störungen bei den Patienten beobachtet worden. Auch solche Patienten, die nach Kokain-Suprarenin starke Vergiftungserscheinungen zeigten, vertrugen das Novocain ausnahmslos gut. „Ich habe oft nach nur ½%igen Kokainlösungen mit Zusatz von 1 Tropfen Suprareninlösung mehr Nebenerscheinungen auftreten sehen, als jetzt nach reichlichster Injektion einer mit 3 Tropfen Suprarenin (1:1000) versetzten 2%igen Novocainlösung.

Was nun die in der zahnärztlichen Praxis anzuwendende Dosis betrifft, so kommt nach meinen Erfahrungen für *Extraktionen* die 2%ige Lösung in Frage. Man kann, je nach dem Falle, 1—5 ccm davon injizieren und wird, je nach dem zu injizierenden Quantum, 2—5 Tropfen der Sol. Suprarenin. (1:1000) hinzusetzen. Für 1—2 Extraktionen verwende man nicht mehr wie 2 ccm Novocain und 3 Tropfen obiger Suprareninlösung. Für *Dentin-Anästhesie, zum Separieren, Abschleifen der Zähne, Wurzelspitzenresektion* usw. genügt durchaus die 1%ige Lösung. Auch hier wird man je nach Bedarf den Suprareninzusatz regulieren, jedoch 3 Tropfen nicht übersteigen. Ich füge zur Dentin-Anästhesie im Oberkiefer nur 1—2 Tropfen hinzu, während ich im Unterkiefer deren 3 brauche. Wir besitzen im Novocain ein Mittel, welches bei be-

deutend geringerer Toxizität als das Kokain eine mindestens ebenso gute Anästhesie erzeugt, welches vom Gesamtorganismus und dem Gewebe sehr gut vertragen wird und dementsprechend auch in größeren Gaben ohne Schaden angewandt werden kann."

Zahnarzt A. Cieszyński (Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde, XXIV. Jahrgang, 1906, Heft 4) hat über die Verwendbarkeit des Novocains für die speziellen Zwecke der Zahnheilkunde als Assistent an der klinischen Abteilung des zahnärztlichen Instituts der Universität München (Professor Berten), Experimente angestellt. In Selbstversuchen stellte er zunächst fest, daß Injektionen von 1- oder 2%igen Novocainlösungen in die *Schleimhaut des Processus alveolaris* (mit oder ohne Zusatz von Suprareninlösung, 1 Tropfen auf 1 ccm) nicht schmerzhaft sind. Die Anästhesie tritt sofort ein. Nach Aufhören der Anästhesie wurden keine Reizerscheinungen beobachtet. Ebensowenig bleiben druckempfindliche Infiltrate zurück; auch Hyperämie ist nicht vorhanden. Er stellte auch fest, daß in der Mundhöhle die Wirkung des Suprarenins schneller abklingt als an anderen Körperstellen, z. B. am Vorderarm, doch reicht die mit Novocain-Suprarenin erzielte Dauer der Anästhesie (1 Stunde) für *alle Extraktionen, selbst die schwierigsten,* vollkommen aus. — Die Injektionen wurden an Patienten von 12—55 Jahren vorgenommen. Das injizierte Quantum betrug $^1/_2$—1 ccm pro Zahn; die Menge von $4^1/_2$ ccm der 2%igen Novocainlösung mit Zusatz von 6 Tropfen der Suprareninlösung (1:1000) wurde nicht überschritten. Gewöhnlich kam Verfasser mit $^1/_2$—$2^1/_2$ ccm der 2%igen Novocainlösung aus, welcher pro 1 ccm zwei Tropfen Suprareninlösung (1:1000) zugesetzt waren; für leichte Fälle genügte auch die 1%ige Lösung mit dem gleichen Suprareninzusatz. Im ganzen wurde das Präparat bei 663 Extraktionen verwendet. „Mit $^1/_2$—1 ccm der 2%igen Novocain-Suprarenin-Lösung wurden 38 *sehr schwere Zahnextraktionen* vollkommen schmerzlos ausgeführt, wobei der Eingriff mit dem geraden Hebel geschehen mußte. Außerdem wurden noch Injektion von 3 ccm Novocain unter Zusatz von 4—5 Tropfen Suprarenin in 2 Fällen *tief im Kiefer liegende retinierte Zähne* (in beiden Fällen obere Canini) vollkommen schmerzlos entfernt und in einem Falle, nach Injektion von $^3/_4$ ccm Novocain-Suprarenin, ein Redressement forcé eines retinierten oberen zweiten Prämolaren völlig

schmerzlos ausgeführt." — Die mit Novocain erzielte Anästhesie war auch bei *entzündlichen Prozessen* eine gute; bei *Periodontitis* und *starker Pulpitis* hörte der schon vor der Injektion bestehende Schmerz 2—3 Minuten nach der Injektion auf. — Die Blutung ist bei Novocain-Suprarenin bedeutend geringer als sonst. — Nachschmerzen traten niemals auf, die Wundheilung verlief bei den beobachteten ca. 50 Fällen stets gut. — Leichtere Nebenwirkungen kamen siebenmal vor, doch sind sie nach Verfasser nicht auf das Novocain, sondern auf psychische Einflüsse zu beziehen. — Die 2%ige Novocainlösung mit Suprareninzusatz hat sich dem Verfasser stets so gut bewährt, daß er davon abrät, stärkere (3—5%ige) Lösungen anzuwenden, wie sie von anderen Autoren für Zahnextraktionen empfohlen worden sind. — Für die bei den einzelnen Zähnen notwendigen Mengen gibt Verfasser folgende Zahlen: für Wurzeln 1/3—1/2 ccm, für festsitzende Incisivi, Canini und Prämolaren 1/2 ccm; für obere Molaren 1/2—3/4 ccm; für untere Molaren 3/4—1 ccm.

„Überblicken wir die Resultate, die wir teils bei unseren Versuchen, teils in der klinischen Anwendung mit Novocain erzielt haben, so müssen wir zu dem Schlusse kommen, daß das Novocain gegenüber Kokain, Stovain usw. namentlich bei Zahnextraktionen mancherlei Vorzüge bietet.

1. Zunächst ist das Novocain mindestens 7 mal weniger toxisch als Kokain und 3½ mal weniger als die anderen neuen Anästhetika.

2. Das Novocain übt keinen Reiz auf das Gewebe aus; es schädigt es also in keiner Weise und verzögert absolut nicht die Wundheilung.

3. Die Wirkung von Novocain ist bei genügender Tiefenwirkung auch noch bei 2%igen Lösungen bedeutend flüchtiger als die des Kokains. — Diese Eigenschaft ist bei Zahnoperationen nicht zu unterschätzen, da einerseits die Wirkung des Anästhetikums auf die Nachbarzähne nicht so lange andauert und daher weniger von schädigenden Folgen begleitet werden kann, andererseits der Patient des unangenehmen Gefühls, das die Anästhesie verursacht, bedeutend früher enthoben wird.

4. Novocainlösungen sind durch Aufkochen sterilisierbar, was beim Kokain nicht möglich ist.

5. Novocain ist wesentlich billiger als Kokain."

Die Injektionen empfiehlt Verfasser labial bezw. bukkal und palatinal bezw. lingual an den einzelnen Zahnwurzeln

entlang auszuführen, indem man 3—4 mm vom Zahnfleischrande den Einstich führt. Hiermit kam Verfasser stets, auch bei unteren Molaren, zum Ziele. Bei diesen Zähnen injiziert er $^{3}/_{4}$ ccm außen bei horizontaler Führung der Nadel entlang der Linea obliqua externa, $^{1}/_{4}$ ccm lingual, indem er bei Weiterführung der Nadel nicht die vertikale, sondern mehr die der Zahnreihe zugewandte Richtung einschlägt. Hierzu braucht man eine Spritze mit einem unter einem stumpfen Winkel abgehenden Ansatz. — Vor dem Einstich anästhesiert er die Schleimhaut an der Einstichstelle 10—15 Sekunden lang durch Auflegen eines kleinen mit 20%iger Novocainlösung getränkten Wattebausches.

Dr. Euler (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift No. 20, 1906) berichtet aus dem zahnärztlichen Universitätsinstitute in Heidelberg (Dir. Professor Dr. Port) über seine Erfahrungen mit Novocain. Er betont besonders die geringe Giftigkeit des Novocains im Verhältnis zum Kokain. Während seiner Versuche mit Novocain injizierte er nebenher wiederholt die 1%ige Kokain-Adrenalin-Lösung und erlebte dabei drei rasch aufeinanderfolgende Kokainvergiftungen, von denen eine nicht unbedenklich war. „Dem gegenüber steht das Resultat meiner Versuche mit Novocain. Ich habe bis jetzt über 300 Injektionen mit dem neuen Anästhetikum gemacht und in keinem einzigen Falle bei oder nach der Einspritzung Erscheinungen beobachtet, die auf toxische Wirkung des Novocain hingedeutet haben. Ich habe weiterhin eine sehr große Anzahl der Patienten in den verschiedensten Zeitabschnitten nach der Injektion wieder zu Gesicht bekommen und immer wieder die Einspritzungsstelle auf Nacherscheinungen untersucht; niemals konnte Ödem, Druckempfindlichkeit oder Rötung konstatiert werden." — Das Novocain ist im Heidelberger zahnärztlichen Institute bei den verschiedenartigsten Operationen in der Mundhöhle zur Anwendung gekommen, so beim *Exkavieren sensiblen Dentins, bei Zahnextraktionen, bei Wurzelspitzenresektionen usw. usw.* Überall war der Erfolg ein befriedigender, nur muß man darauf achten, daß die Novocain-Suprarenin-Lösungen möglichst frisch bereitet sind, da sonst durch eventuelle Zersetzung des Suprarenins die anästhesierende Wirkung manchmal leidet. Um stets eine einwandsfreie Lösung zu haben, empfiehlt Verfasser besonders die Novocain-Suprarenin-Tabletten „E", welche speziell für zahnärztliche Zwecke bestimmt, handlich im Gebrauch und

billig sind. — Außer in Lösung hat Dr. Euler das Novocain auch in Substanz angewendet. „Taucht man *bei akuter totaler Pulpitis* ein angefeuchtetes Wattebäuschchen in Novocainpulver und bringt es auf die frei liegende Pulpa, so werden die Schmerzen fast unmittelbar nachlassen, und die nachherige Arsenapplikation keine neuen Schmerzen mehr hervorrufen. Das gleiche gilt beim Wundschmerz, wenn man einen Tampon anfeuchtet und mit Novocainpulver belädt. Ebenso ist Novocain bei Periostitis ein meistens prompt wirkendes Mittel gegen die Schmerzen, wenn man eine Miller-Nadel mit einem Wattefaden armiert und diesen — mit Novocain versehen — möglichst hoch in den Wurzelkanal hinaufschiebt." Verfasser betont, daß, wenn man auch ähnliche Wirkungen mit anderen Kokainersatzmitteln erzielen könne, Novocain in einem unübertroffen bleibe, nämlich in der glücklichen Vereinigung von relativer Ungiftigkeit, örtlicher Reizlosigkeit und prompter anästhesierender Wirkung. „Nachdem sich dies immer wieder bestätigt, kann es nur als wünschenswert bezeichnet werden, daß das Novocain möglichst bald allgemein an Stelle des Kokain tritt, und ich würde mich freuen, wenn ich mit meinen Ausführungen etwas dazu beitragen könnte."

Zahnarzt Dr. phil. Guido Fischer (Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde, XXIV. Jahrgang, Heft 6, 1906) veröffentlicht eine vergleichende Untersuchung über Kokain, Stovain, Novocain und einige andere.

„. . . . Aus der Tabelle geht hervor, daß das Novocain von allen daselbst aufgeführten Präparaten die besten Resultate aufzuweisen hat." — Fischer setzt dann des Näheren auseinander, daß das Novocain den 5 Forderungen, die nach Braun an ein Lokalanästhetikum zu stellen sind (1. geringe Giftigkeit, 2. Reizlosigkeit, 3. gute Wasserlöslichkeit und Sterilisierbarkeit, 4. Kombinierbarkeit mit Suprarenin, 5. schnelles Eindringen in Schleimhäute), im Gegensatze zu sämtlichen früheren Anästhetizis in bester Weise gerecht wird. „Die Eigenschaften des Novocains sind so verlockend und vielversprechend, daß es sich bei aller Reserve neuen Präparaten gegenüber der Mühe lohnt, dieser Novität der synthetischen Chemie einen ausgedehnten Wirkungskreis zu verschaffen und ernstliche Nachprüfungen aufzunehmen. — Der Beginn meiner Versuche mit Novocain liegt etwa 8 Monate zurück, und ich habe bis heute noch nicht den leisesten Anlaß gehabt, seine Substitu-

ierung für Kokain zu bereuen." Mit Hilfe der Injektion von 1—2%igen Novocainlösungen führte er *Extraktionen, Zystenoperationen, Wurzelspitzenresektionen* usw. aus; auch konnte er damit erkrankte Pulpen anästhesieren und die betreffenden Zähne nach *Exstirpation der Pulpa*, event. Amputation derselben, in einer Sitzung füllen. In den meisten Fällen konnte er so die Anwendung der toxischen arsenigen Säure umgehen. Für diejenigen Fälle, wo dies nicht möglich war, empfiehlt er eine Pasta nach folgendem Rezept: Acid. arsenicos., Novocain., Jodoform. āā 1,0, Solut. Chlorphenol. alcoholic. (50%ig), Glycerin. āā q. s. ut fiat pasta. — Fischer kombiniert das Novocain stets mit Suprarenin und hat, obwohl er wiederholt eine Dosis von 0,25 g Novocain anwendete, niemals eine toxische Nebenwirkung dieses Mittels gesehen. Seine Erfahrungen erstrecken sich auf mehrere hundert Fälle; er fand hierbei, daß der Suprareninzusatz von den meisten Autoren zu groß bemessen wird. Die Lösung, die er jetzt benutzt, und die ihm für alle Fälle ausreicht, ist folgende:

Novocain. 0,75, Natrium chlorat. 0,45, Thymol. 0,033, Aqu. dest. sterilis. 50,0; der Thymolzusatz ermöglicht es, derartige Mengen (bis zu 50 ccm) vorrätig zu halten. Zu dieser Lösung setzt Fischer kurz vor dem Gebrauch auf je 1 ccm 1 Tropfen einer Suprareninlösung (1:5000) hinzu. (Siehe S. 348.)

Um brauchbare Unterkieferanästhesien zu erhalten, injizierte Fischer die Novocainlösung in das sogen. „Trigonum retromolare" (Braun); wenn man dann bis zu 20 Minuten nach der Injektion wartet, findet man stets, daß die betr. Kieferhälfte vom 3. Molarzahn bis zum Caninus gleichmäßig anästhetisch ist.

Für die *Anästhesierung des Dentins und der Pulpa* empfiehlt Fischer die Injektion der erwähnten 1,5%igen Novocain-Thymol-Lösung in die Nähe der Wurzelspitze des betreffenden Zahnes. Hier ist ganz besonders darauf zu achten, daß der Suprareninzusatz nicht größer genommen wird, als oben angegeben, 1 Tropfen der Lösung 1:5000 auf je 1 ccm der Novocainlösung. Ferner läßt sich das Dentin oder die Pulpa noch durch Druckanästhesie schmerzlos machen. Diese führt Fischer in folgender Weise aus: Man tränkt ein Wattebäuschchen mit konzentrierter Novocainlösung und bringt es auf das freiliegende Dentin oder die zu anästhesierende Pulpa. Dann drückt man mit einem geeigneten Instrumente das Wattebäuschchen zunächst vorsichtig an die Wandung der Kavität

unter allmählicher Steigerung des Druckes. Nach etwa 5 bis 10 Minuten ist zumeist eine erträgliche Empfindungslähmung im Dentin oder in der freiliegenden Pulpa eingetreten.

Auf Grund der Spieß'schen Erfahrung, daß es häufig gelingt, Entzündungen zur Heilung zu bringen, wenn man die vom Entzündungsherd ausgehenden zentripetalen sensiblen Fasern durch Lokalanästhesie ausschaltet, hat Fischer versucht, auch Entzündungsherde in der Mundhöhle auf diese Weise zu behandeln. In einigen Fällen von *außergewöhnlich starken Wundschmerzen nach schwierigen Extraktionen,* bei denen zum Teil sogar Fieber auftrat, streute Fischer eine Schicht Novocain in Substanz in die Wunde, verschloß diese mit einem Gazetampon, der gleichfalls mit Novocain betupft war, und ließ das Mittel 24 Stunden wirken. Nach Verlauf weniger Stunden bereits begannen die Schmerzen nachzulassen, nach oft mehreren schlaflosen Nächten trat wieder Schlaf ein. Nach 3–4 weiteren Tamponierungen mit immer kleineren Tampons konnte die völlig reaktionslose Wunde sich selbst überlassen bleiben.

Ein großer Vorteil der Novocainlösung liegt nach Fischer noch darin, daß auch *periostitische Erkrankungen,* sowie hochgradige Entzündungen in der Mundhöhle keine Kontraindikation für ihre Anwendung bilden. Hierbei ist nur zu beachten, daß man bei Anästhesierung von *eitriger Periostitis* nicht in den Injektionsherd direkt einsticht, sondern nur das benachbarte normale Gebiet anästhesiert.

Fischer kommt schließlich zu folgendem Urteil über Novocain: „In obiger von mir vorgeschlagener 1,5%iger Novocain-Thymol-Lösung tritt uns ein universell wirkendes ungefährliches Lokalanästhetikum entgegen, das nicht allein der zahnärztlichen Spezialdisziplin, sondern auch der gesamten Heilkunde zum Segen gereichen dürfte. Auf Grund der mannigfaltigen Versuche, welche die Ungiftigkeit sowie die exakte Wirkungsfähigkeit der selbst antiseptischen Lösung bei einer in zahlreichen Fällen erprobten Dosierung erwiesen haben, scheint dieselbe dazu berufen, sämtliche früheren Lokalanästhetika zu verdrängen. Novocain vereinigt in sich die genügsam bekannten Vorzüge des Kokains, besitzt aber nicht einen einzigen seiner Nachteile. Es ist darum dringend zu wünschen, daß das in der Chirurgie bestens erprobte und dort immer mehr vorherrschende Novocain auch von der Zahnheilkunde allgemein akzeptiert wird, während die selbst

in niedrigster Dosierung nicht selten noch toxisch wirkenden Kokainlösungen vermieden werden." Verfasser schließt mit dem Wunsche, daß immer weitere Kreise sich davon überzeugen möchten, daß das Novocain ein ideales Lokalanästhetikum ist.

Zahnarzt Dr. Julius Misch (Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde, Heft III, Juli 1906) hat in der Berliner zahnärztlichen Vereinigung im April 1906 einen Vortrag „Über lokale Anästhesie mit besonderer Berücksichtigung des Novocains" gehalten. Nach ausführlicher Besprechung der Literatur betont der Verfasser, daß er der ausnahmslos günstigen Beurteilung des Novocains nach seinen eigenen Erfahrungen nur beipflichten kann. Er hat in seiner zahnärztlichen Praxis in 300 Fällen regelmäßig vor und nach der Injektion den Puls kontrolliert und nur bei 14 Patienten eine ganz geringe Beschleunigung gefunden; in 5 von diesen Fällen waren früher nach Injektion von Kokain-Suprarenin resp. von anderen Anästhetizis recht bedenkliche Erscheinungen, heftiges Zittern, Übelkeit, Gesichtsblässe, Schwindel und Ohnmacht aufgetreten. Alle diese Patienten vertrugen Novocain-Suprarenin ohne jede Störung des Allgemeinbefindens. — Ganz besonders hat Misch sein Augenmerk darauf gerichtet, wie weit man mit der Menge des zuzusetzenden Suprarenins heruntergehen kann, denn gerade in der Zahnheilkunde kommt es darauf an, daß die Anämie und Anästhesie nicht länger dauert, als für die betreffende Operation nötig ist. Eine weiter ausgedehnte Anämie könnte die Ernährungsorgane der Zähne, Pulpa und Perizement, in hohem Grade gefährden. Die Untersuchungen des Verfassers haben ihm gezeigt, daß 1 Tropfen einer Suprareninlösung 1:4000 auf 1 ccm Novocainlösung genügt, um eine Anästhesie von halb- bis dreiviertelstündiger Dauer hervorzurufen; er verwendet also pro ccm 0,000015 g Suprarenin. boric., entsprechend einem Tropfen einer Lösung 1:4000, während sonst meist 2 Tropfen der Lösung 1:1000 = 0,0001 Suprarenin gebraucht werden.

Ferner hat Misch bei seinen Untersuchungen stets auch die Wirkung des Mittels auf die Zahnpulpa geprüft und zwar hat er nicht nur die Zähne beobachtet, in deren Zahnfleischbedeckung die Einspritzung gemacht worden war, sondern auch die Nachbarzähne. Er stellte hierbei fest, daß sowohl

bei den zur Dentinanästhesierung als auch bei den zum Zwecke der Zahnextraktion ausgeführten Einspritzungen fast ausnahmslos auch die Nachbarzähne empfindungslos wurden, jedoch kehrte in den genau beobachteten 300 Fällen stets die Reaktionsfähigkeit der Pulpa allmählich wieder zurück. Verfasser hat vermittelst eines graduierten Induktionsapparates die Zahl festgestellt, bei der der betreffende Zahn resp. Nachbarzahn eben noch reagierte, dann wurde injiziert und die Zeit bis zum Auftreten der Empfindungslosigkeit und später die Zeit bis zum Aufhören der Anästhesie festgestellt. Die Anästhesie tritt zwischen 12 und 50 Minuten ein und hört frühestens 25 Minuten nach ihrem Beginn auf; je nach der Menge des Suprareninzusatzes konnte das Erlöschen der Anästhesie aber auch erst nach einigen Stunden festgestellt werden. Bei Anwendung von Suprarenin in der Konzentration 1:4000 hielt die Anästhesie niemals länger als 3/4 Stunden an. Die große Mehrzahl der so behandelten Zähne wurde nach mehreren Monaten nochmals geprüft; sie zeigten alle normale Pulpen. — Was die Konzentration der Novocainlösung betrifft, so hält M. die 1%ige Lösung für die Mehrzahl der Extraktionen ausreichend. Nur *in schwierigen Fällen und bei Extraktionen im Unterkiefer* ist die 2%ige Novocainlösung (nötigenfalls mit Zusatz von 3 Tropfen Suprareninlösung 1:4000 auf 2 ccm) anzuwenden. „Selbst *bei perizementitischen Zähnen und recht starken Ödemen* gelang es mir mit dieser Lösung vollkommene Schmerzlosigkeit herbeizuführen." Der bei Perizementitis und starker Pulpitis schon vor der Injektion bestehende Schmerz hörte gewöhnlich 2—3 Minuten nach der Einspritzung auf. Horizontale Lagerung des Patienten ist bei Injektion von Novocain nicht nötig. *Bei lockeren Wurzeln, beim Anpassen von Kronenringen und zur Anästhesierung der Schleimhaut* genügt das Aufpinseln einer 10%igen reinen Novocainlösung. — Die von Misch zur subkutanen Injektion benutzten Lösungen waren, seinen Ausführungen gemäß, die beiden folgenden: I. Novocain 0,1, physiologische Kochsalzlösung 10,0, Solut. Suprarenin. (1:4000) 10 Tropfen. II. Novocain 0,1, physiologische Kochsalzlösung 5,0, Solut. Suprarenin. (1:4000) 5 Tropfen, eventuell Zusatz eines weiteren Tropfens obiger Suprareninlösung auf je 2 ccm Novocainlösung. Seitdem er diese Lösungen benutzt, hat Verfasser weder lokale Reizerscheinungen noch Störungen des Allgemeinbefindens, weder bei

noch nach der Injektion zu beobachten Gelegenheit gehabt. Besonders hat er auf das eventuelle Auftreten von Nachschmerz, der in der Zahnheilkunde eine große Rolle spielt, geachtet. In Bestätigung der Angaben anderer Autoren hat auch er gefunden, daß, während früher bei Anwendung von Kokain- und Stovainlösungen etc. verhältnismäßig recht häufig Nachschmerzen auftraten, die sich schwer beseitigen liessen, solche nach Novocain fast gar nicht zutage treten. In den äußerst wenigen Fällen, in denen sich nach Novocain-Injektionen Nachschmerz zeigte, war er viel weniger heftig und verschwand bald nach Verabreichung von Eis und Valyl oder ähnlichen Mitteln.

„Fassen wir nun das Ergebnis unserer Betrachtungen zusammen, so haben wir in dem Novocain ein Präparat, welches hinsichtlich seiner anästhesierenden Wirkung in Verbindung mit Suprarenin dem Kokain durchaus ebenbürtig ist, ohne dessen unangenehme Nebenwirkungen zu zeigen. Es ist ganz bedeutend weniger giftig als dieses und hat bei subkutaner Anwendung weder lokale Reizerscheinungen noch Störungen des Allgemeinbefindens zum Gefolge, selbst nicht bei Verabreichung größerer Gaben. Die Wundheilung nach Novocain-Injektionen verläuft gut. Novocainlösungen sind haltbar und lassen sich mehrmals sterilisieren, ferner beeinträchtigt das Mittel in keiner Weise die Wirkung des Suprarenins. Die im Handel befindliche 2%ige Novocain-Suprarenin-Lösung[1]) in Ampullen à 1 ccm enthält, ebenso wie die Lösung einer Novocain-Suprarenin-Tablette[1]) in 1 ccm Wasser, 0,000015 g Suprarenin. boric., was dem von mir vorgeschlagenen Gehalt von einem Tropfen Suprarenin-Lösung 1:4000 pro 1 ccm genau entspricht."

Dr. Hans Hamecher (Odontologische Blätter 1906, No. 7 und 8) verwendet an Stelle der bisher gebräuchlichen Lokalanästhetika Novocain. Dieses hat sich ihm als zuverlässig erwiesen, da es bei sehr geringer Giftigkeit das Kokain in der Infiltrations- und Leitungsanästhesie vollkommen zu ersetzen vermag. „Im Novocain haben wir zum ersten Male eine Substanz, die — an und für sich von relativ geringem Anästhesierungsvermögen — durch den Zusatz von Suprareninlösung befähigt wird, mit dem Kokain erfolgreich in Konkurrenz zu treten."

[1]) Nach Fischer und Misch.

Dr. Guido Fischer (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 35) bringt eine zweite Arbeit über Novocainlösungen und rät dringend zu einer Individualisierung bei Anwendung derselben, und zu dem Zusatz von Suprarenin. Bei ungünstigen Diffusionsverhältnissen ist eine höhere Konzentration notwendig und umgekehrt; sie wird in der Regel so schwanken, daß 1 Tropfen der Supraremininlösung (1 : 1000) auf je 2,5, 3,0 oder 5 ccm Novocainlösung zuzusetzen ist. Von letzterer ist zweckmäßig eine haltbare 1,5 oder 2 %ige Stammlösung vorrätig zu halten.

Dr. Guido Fischer (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 50) spricht sich noch einmal eingehend über die Menge des dem Novocain hinzuzusetzenden Suprarenins aus. Die für zahnärztliche Zwecke am besten geeignete 2%ige Novocainlösung, die sich durch hervorragende Reizlosigkeit auszeichnet, ist nur dann relativ ungiftig, wenn der Suprareningehalt möglichst gering ist. „Wir haben uns mit Novocain vorsichtig, unter größtmöglicher Supracenineinschränkung, in die Nähe aller möglichen *Entzündungsherde* gewagt und nie die geringste Störung gesehen. 2%ige Novocainlösungen ohne Suprarenin geben eine totale Anästhesie, allerdings von kürzerer Dauer, für *Inzisionen* usw. aber vollständig ausreichend." Autor rät deshalb in seinem erneuten Hinweis unbedingt dazu, möglichst geringe Suprareninmengen zu verwenden und glaubt mit 4—5 Tropfen der Lösung (1 : 1000) auf 10 ccm 2%ige Novocainlösung stets auskommen zu können.

Dr. Bruno Klein (Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1907, Heft 1) erstattet einen Bericht über die Anwendung von Novocain bei 162 Fällen in der zahnärztlichen Universitätsklinik zu Wien (Prof. Dr. J. Scheff). Nur 13 Patienten empfanden angeblich Einstich und Injektionsschmerz. Verwendet wurden die E-Tabletten. „*Bei größeren operativen Eingriffen* konstatierten wir eine beträchtliche Tiefenwirkung, auch machten sich bei größeren Dosen niemals unangenehme Erscheinungen bemerkbar. Bei der großen Anzahl von Injektionen mit Novocain sind wir zu dem Resultat gelangt, daß dasselbe allen Anforderungen, die an ein gutes Anästhetikum gestellt werden, vollkommen entspricht und können wir den besonders ausführlichen Berichten von Braun und Cieszyński nur beistimmen."

Dr. Josef Lartschneider (Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1907, Heft II) veröffentlicht in seiner Arbeit seine Studien über *Wurzelerkrankungen* und deren Therapie. Die Behandlung wird vorzugsweise mit Trikresol-Formalin vorgenommen, welche Methode in dem obigen Heft eine ausführliche Würdigung findet.

In Fällen mit schweren Allgemeinsymptomen, Fieber, Schüttelfrost usw. ist eine interne Medikation indiziert. „*Pyramidon und Trigemin* leisten diesbezüglich ausgezeichnete Dienste und können durchweg, ohne eine schlechte Beeinflussung des Gesamtorganismus befürchten zu müssen, verordnet werden."

Bei chirurgischen Eingriffen hat sich Novocain 2%ig mit Suprareninzusatz aufs beste bewährt. Natürlich darf die Injektionsnadel nicht in die Abszeßhöhle vordringen, auch soll die Spritze nach dem Einstich ganz langsam entleert werden. Bei Beobachtung dieser Vorschrift kann man Novocain selbst in *stark entzündete Gewebe* injizieren, ohne größere Schmerzen zu verursachen.

Bei Alveolarabszessen, bei denen es dem Eiter noch nicht gelungen ist, die Lamina corticalis zu durchbrechen, trachtet man zunächst den schuldigen Zahn zu eruieren, um dann in der Gegend seines Apex Novocain in das Zahnfleisch einzuspritzen. Durch einen bis auf den Knochen reichenden Schnitt trennt man die Weichteile und findet alsdann weitere Anhaltspunkte für das weitere Vorgehen, um dem Eiter eine Ausflußöffnung zu verschaffen. Die Inzisionswunde wird durch leichte Tamponade oder Exzision offengehalten. Der Eingriff ist unter Novocain-Anästhesie leicht durchführbar; schon nach der Injektion fühlen sich die Patienten von ihren spannenden Schmerzen befreit und lassen sich weitere Eingriffe ruhig gefallen. Dasselbe gilt für *Exkochleationen*. Auch bei der *Wurzelbehandlung mit lebender Pulpa* beobachtete Verfasser die besten Resultate dann, wenn dieselbe nicht durch Verätzung, sondern durch eine apikale Novocaininjektion unempfindlich gemacht wurde.

Dr. Guido Fischer (Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde 1907, No. 4) stellt Betrachtungen an über *Behandlung von Wundschmerz* nach Extraktionen, *Dentitio difficilis* usw. mit Novocain, ausgehend von der Spieß'schen Theorie, nach der es durch Anästhetika gelingt, Entzündungen zu verhindern resp. zu heilen. Autor erwähnt eine Reihe von

Fällen, in denen es ihm gelungen ist, diese Annahme bestätigt zu finden. Bei Wundschmerzen wurde nach vorheriger Desinfektion eine Einlage oder Auflage von reinem Novocain in Substanz gemacht und diese mit einem Gazetampon bedeckt. Die heftigsten Schmerzen ließen fast sofort nach und verschwanden bald gänzlich, desgleichen die Entzündung. Heilung erfolgte stets glatt.

Die Therapie bei *Dentitio difficilis* M_3 *mit Periostitis* und starken Schmerzen war:

Inzision eines über der distalen Hälfte von M_3 gelagerten Schleimhautlappens, Desinfektion der ringsum entzündeten Zahnfleischtasche und Novocaineinlagerungen; es wurden ferner täglich 3mal 1,5%ige Novocain-Thymollösungen injiziert.

Resultat: *Entzündung* und intensive Schmerzhaftigkeit ließen sofort nach und waren nach einem Tage, die *Periostitis* nach 2 Tagen, völlig geschwunden. Neue Schmerzanfälle blieben aus. Heilung erfolgte nach 6 Tagen bei 4 Sitzungen. In allen Fällen hielt die Schmerzfreiheit bis zum Schlusse der Behandlung an, resp. blieb bei prophylaktischer Anwendung von Novocain gänzlich aus. Hervorzuheben ist die ausgesprochene Verbesserung des gesamten Heilungsprozesses. „Wir kommen also bei einem ausgiebigen Gebrauch der Anästhesie einer unserer edelsten Aufgaben immer näher, nämlich derjenigen, nicht nur allein schmerzlos zu operieren, sondern auch *die Nachbehandlung sehr schmerzhafter Entzündungsprozesse* möglichst dauernd schmerzfrei zu gestalten. Damit wirken wir aber zugleich, wie wir nun wissen, auf den raschen Ablauf abnormer Gewebserregungen günstig ein."

Dr. J. W. Pare (The British Medical Journal 1907, No. 2420) hat im National Dental Hospital W., eine Anzahl günstig verlaufener Operationen mit Novocain ausgeführt. Die hiermit erzielte Anästhesie hielt länger an als beim Kokain; selbst starke Lösungen übten keine Reizwirkung auf das Gewebe aus. Es traten niemals Schock oder Zirkulations- und Atmungsstörungen auf, auch blieben Nachschmerzen fort.

Dr. Kirchner (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1907, No. 28) lernte das Novocain in seiner Praxis „als ein ungemein wertvolles Arzneimittel schätzen". In erster Linie ist es ein hervorragendes Hilfsmittel bei der *Behandlung aller Pulpitiden.* „Selbst bei *sensiblem Dentin* können nach Einwir-

kung eines Novocainbreis gründliche *Exkavationen* vorgenommen werden, ohne jedweden Schmerz hervorzurufen". „Bei Behandlung aller Wunden leistet das Novocain unschätzbare Dienste, insbesondere in solchen Fällen, wo bereits vor der Extraktion eine heftige *Periodontitis oder Ostitis* bestanden hat, und die Nachschmerzen infolge der Extraktion unerträglich werden. Auch *bei erschwertem Durchbruch des Molaris III* kann man dem Patienten große Linderung der bestehenden Schmerzen schaffen, wenn man entweder das Novocain in die Zahnfleischtaschen einstreut, oder erst inzidiert und dann in die Wunde Novocain hineinstreut."

Dr. Reinmöller (Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 6) besprach in einer Sitzung des Rostocker Ärztevereins die Anästhesierungstechnik mit Novocain, mit welchem er bei 3000 Injektionen niemals einen Mißerfolg gehabt hat. Die mit Suprareninzusatz verwendete 1%ige Novocainlösung wurde aus Tabletten B hergestellt, und ihre Anwendung an einigen Patienten demonstriert. Er operierte zunächst eine *Oberkieferzyste* bei einer 50jährigen Frau, darauf führte er bei einer 42jährigen Frau *11 Zahnextraktionen* und bei einem 16jährigen jungen Mann *14 Zahnextraktionen* aus. Bei diesen Operationen genügten 2—3 ccm der 1%igen Novocainlösung, um völlige Anästhesie zu erzielen. Nach Beendigung der Operationen konnten die Patienten sofort das Zimmer verlassen. Eventuell auftretender Nachschmerz geht nach einer *Pyramidondosis* von 0,3—0,5 g prompt zurück.

M. M. Quintin und Pitot (L'Odontologie 1908, No. 23) prüften eine Reihe von Kokainsubstituten und erstatteten über ihre Resultate in einer Sitzung der Société d'Odontologie zu Paris Bericht. Novocain wurde bei einem besonders schweren Falle zum ersten Male angewendet und zwar sogleich mit so überraschend günstigem Erfolge, daß es auch für die Zukunft beibehalten wurde, zumal es auch bei weiteren *schwierigen Extraktionen* stets mit Sicherheit anästhesierte. Selbst *bei Eingriffen, die bis zu 1½ Stunde dauerten,* gelang es, jegliches Schmerzgefühl auszuschalten, mochte es sich nun um die *Anästhesierung der Pulpa* oder von besonders *sensiblem Dentin* handeln. Bei den großen Molaren schien die Schmerzausschaltung keine absolut einwandsfreie zu sein, solange eine Novocain-Lösung ohne Suprareninzusatz angewendet wurde,

weshalb die Kombination unbedingt anzuraten ist. Selbst die bekanntermaßen oft recht unangenehme *Pulpitis des oberen Weisheitszahnes* wurde durch schmerzlose Entfernung der Pulpa und Füllung des Zahnes mit Novocain-Suprarenin ohne jede Schwierigkeit erledigt. Da Novocain ungefährlich ist, so kann man es ohne Sorge selbst in erhöhten Mengen anwenden. Mr. Pitot machte die Erfahrung, daß die Anästhesie desto vollkommener ist, je näher man dem Apex des Zahnes kommt. Selbst mit verschwindend kleinen Dosen gelingt es alsdann, *Exstirpationen der Pulpa* schmerzlos zu gestalten. Die Einstichstelle muß möglichst hoch gewählt werden. Novocain ruft niemals Gewebsschädigungen hervor; es beeinflußt auch nicht die Zirkulation in der Pulpa, wie ein Fall lehrt, bei dem ein und derselbe Zahn 5 Injektionen an 6 Tagen erforderte.

An der Diskussion beteiligten sich verschiedene Herren:

Mr. Pinet beobachtete nach Novocain wiederholt eine länger dauernde Anästhesie als bei Kokain.

Mr. Lemière hebt hervor, daß er durch Novocain in den Stand gesetzt wurde, *die Molaren vollständig zu anästhesieren* und *Pulpektomien* ohne weiteres vorzunehmen, oder Arseneinlagen zu machen. Das Eintreten der Gefühllosigkeit nach der Injektion wird durch eine Massage der peripheren Umgebung beschleunigt.

Mr. Godon bestätigt diese Beobachtungen in beiden Punkten. Besonders zufrieden äußert er sich über Novocain bei der *Wurzelbehandlung stark schmerzender, kariöser Zähne* und bei besonders *schwer auszuführenden Füllungen.*

Mr. Villain bevorzugt höhere Novocaindosen und bedient sich einer Novocain-Suprarenin-Lösung, die er sich durch Auflösen einer Tablette „C" in 1½ ccm Wasser herstellt, während die anderen Redner sich mit der 2%igen Lösung, hergestellt mittels „E"-Tabletten, begnügten, von der sie meist nicht mehr als 1 ccm benötigten.

Die Lösungen von Villain wurden kurz vor deren Gebrauch hergestellt und frisch sterilisiert:

Eine Tablette C (Novocain 0,05 g. Suprarenin 0,000083 g) gelöst in 1 ccm physiol. Kochsalzlösg. gibt eine Lösung von 5 %
" " 1½ " " " " " " " 3,3 %.
" " 2 " " " " " " " 2,5 %

Eine Tablette E (Novocain 0,02 g, Suprarenin 0,000057 g) gelöst in 1 ccm physiol. Kochsalzlösung gibt eine Lösung von 2 %.

Zahnarzt Hans Seidel (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1908, No. 49 und 50) hielt bei der 35. Versammlung des zahnärztlichen Vereins für das Königreich Sachsen einen Vortrag über Injektionstechnik und die hierfür im zahnärztlichen Institut der Universität Leipzig (Prof. Dr. Dependorf) angewandten Injektionspräparate. Dem Einstich geht stets eine gründliche Reinigung der Zähne und Schleimhaut mit 3%igem Wasserstoffsuperoxyd voraus. „Bei der regionären Anästhesie wählen wir für *Entfernung einzelner Zähne* die Einstichstelle in der Gegend der Mitte der Zahnwurzel und dringen dann langsam, unter beständigem Spritzen am Kiefer entlang, bis zur Gegend der Wurzelspitze vor. Sind jedoch *mehrere benachbarte Zähne zu entfernen*, so wird die Injektion kurz unterhalb der Umschlagsfalte vorgenommen. Zuerst wird palatinal, dann bukkal resp. labial injiziert. Bei *Injektionen am Unterkiefer*, wo wir es mit einer kompakteren Knochensubstanz zu tun haben, verlassen wir uns nicht darauf, daß die Lösung durch das Knochengewebe bis zum Periodontium vordringt, sondern injizieren zuerst eine kleine Menge Flüssigkeit unter hohem Druck in die interdentalen Papillen zu beiden Seiten des betreffenden Zahnes. Es ist anzunehmen, daß von hier aus, d. h. vom Ligamentum circulare aus, die Lösung das Periodontium am ehesten durchdringt. Die praktische Erfahrung spricht für die Richtigkeit dieser Annahme. Wir stechen also in diesem Falle viermal mit der Nadel ein und zwar zuerst distal, medial, dann lingual und labial des betreffenden Zahnes. Besonders wird diese Methode bei den unteren Molaren angewandt, weil hier die linea obliqua dem Durchdringen der Flüssigkeit zum Periodontium besonderen Widerstand entgegensetzt.

Wenn jedoch die Verhältnisse für die Leitungsanästhesie nicht gerade sehr ungünstig sind, und besonders wenn die Diagnose *akute purulente Periodontitis* oder gar *akute Ostitis* ergeben hat, so wird gewöhnlich für die unteren Molaren die Leitungsanästhesie verwendet. Bei der *Leitungsanästhesie im Oberkiefer* wird distal, lingual wie bukkal an der Tuberositas injiziert und lingual wie labial (Umschlagsfalte) über dem ersten Incisivus. Der Einstich am Foramen infraorbitale ist vermieden worden. Bei der Leitungsanästhesie im Unterkiefer wird an der Eintrittsstelle des Nerv. mandib. und am Foramen mentale ein Depot der Injektionsflüssigkeit angelegt. Im übrigen deckt sich unsere Injektionstechnik, besonders

auch die Leitungsanästhesie ganz mit der allgemein gebräuchlichen."

Injiziert wurden im allgemeinen 0,5—1,0 ccm einer 2%igen Novocain-Suprarenin-Lösung, im Unterkiefer auch mehr, niemals aber über 4 ccm; die Wartezeit betrug 8—15 Minuten. In schwierigen Fällen wurde nach 10 Minuten noch 0,5 ccm eingespritzt, und wiederum 5 Minuten gewartet.

Das Verfahren der lokalen Anästhesie kam in einigen 1000 Fällen zur Anwendung. „Üble Nebenwirkungen konnten wir bei Verwendung unserer Novocainlösung nicht beobachten. Wenn hin und wieder ein Patient kollabierte, so war diese Erscheinung nicht die Folge der Einwirkung des injizierten Mittels, sondern des allgemeinen körperlichen Zustandes des Patienten. Mitunter handelte es sich auch um Personen, die vorher angaben, daß sie sehr zu Ohnmachten neigten. In allen diesen Fällen hatte man das deutliche Gefühl, daß es sich nicht um eine Intoxikation handeln konnte. Das Bild stimmte genau überein mit den Erscheinungen, die man auch ohne Anwendung von Injektionsmitteln vor und nach Extraktionen häufig beobachtet."

In seiner Statistik legt der Verfasser besonderen Wert auf das Kapitel „Nachschmerzen" und bemerkt hierzu, daß in keinem einzigen Falle, wo Novocain-Suprarenin-Lösung (nach dem weiter unten erwähnten Rezept hergestellt) angewendet worden ist, solche beobachtet wurden. Wie auch von anderen Autoren wiederholt betont wird, sind Nachschmerzen meist die Folge von nachträglichen Infektionen. Man darf nicht außer acht lassen, daß ein Blutstrom aus der Alveole heraus und das sich bildende Koagulum den vorzüglichsten Schutz gegen die Infektion bietet. Aus diesem Grunde sollte der Suprareninzusatz nicht höher gewählt werden als nötig.

Autor gibt alsdann einen Überblick über die gesamte Apparatur der Spritzen, Ansatzkanülen und deren Aufbewahrung. Hierzu findet ein einfaches Reagensgestell Verwendung mit 3%iger Lysollösung, die täglich erneuert wird, und in welcher die Spritzen von einer Sprechstunde zur anderen aufbewahrt werden, um kurz vor dem Gebrauch mit steriler Kochsalzlösung wiederholt ausgespritzt zu werden.

Sehr gut haben sich die Platiniridiumkanülen bewährt, da hierbei das lästige Brechen, wie bei den Stahlkanülen, wohl vollständig in Fortfall kommt. Ein wesentlicher Vorteil

der Platiniridiumkanülen liegt auch in ihrer bequemen Sterilisationsfähigkeit durch einfaches Ausglühen. Fast unentbehrlich sind diese Kanülen zur Ausführung der Leitungs- und zumal der *Mandibularanaesthesie.* Ganz besonders kommt es aber beim Gebrauch dieser Hohlnadeln darauf an, daß ihr Schlitz dem Knochen zugewendet ist, und daß man sie parallel zum Knochen an diesem entlang gleiten läßt.



Schematische Darstellung der richtigen und falschen Einführung der Kanüle. a) Die Öffnung der Hohlnadel ist dem Kiefer zugewendet; die Nadel gleitet bequem am Kiefer entlang (siehe punktierte Linie). b) Die Öffnung ist dem Kiefer abgewendet; die Spitze der Nadel hat sich im Kiefer festgestochen; bei weiterer Gewaltanwendung biegt sich die Platinnadel krumm (siehe punktierte Linie), die Stahlkanüle würde event. brechen.

Von Injektionsmitteln wird fast stets das Novocain gebraucht. Dasselbe wird zu 2% in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, alsdann 10 Minuten gekocht und in einer sterilen Bürette aufbewahrt. Hieraus entnimmt der Operateur unter aseptischen Kautelen 3 ccm und fügt ihnen unmittelbar vor dem Gebrauch 2 Tropfen einer Suprareninlösung (1 : 1000) hinzu, die mit Hilfe einer in der braunen Vorratsflasche befindlichen Pipette zugeträufelt werden (1 Tropfen = 1/20 ccm).

„Das synthetische Suprarenin hat sich gut bewährt. Bei Verwendung desselben ist die Infektionsgefahr geringer, da es durch Kochen sterilisiert werden kann und frei ist von Nebenbestandteilen."

Prof. Dr. Hermann Prinz (The Dental Cosmos, September 1908 und Deutsche zahnärztliche Zeitung 1909, No. 10) hielt in der 40. Jahresversammlung der New York State Dental Society einen Vortrag über lokale Anästhesie. In ausführlicher Weise schilderte er die physiologische Wirkung anästhesierender Lösungen je nach ihrer Konzentration resp. dem zur Lösung benutzten Medium, als welches er 0,9%ige Kochsalzlösung als das Geeignetste bezeichnet. Zu schwach salzhaltige Lösungen bewirken eine Strukturveränderung der normalen Zelle; sind die Lösungen zu stark, so schrumpft

die Zelle ein und stirbt schließlich auch ab. Die 0,9%ige Kochsalzlösung entspricht dem menschlichen Blutserum, mit dem sie infolgedessen den gleichen Gefrierpunkt, ca. 0,55° C, besitzt. Nach eingehender Besprechung des Kokains geht er zu dessen Ersatzpräparaten über, von denen sich keines so tauglich erwiesen hat wie Novocain. Während die relative Giftigkeit des Kokains von der Konzentration der Lösung sehr abhängig ist, kommt dies beim Novocain gar nicht in Betracht. Für dentale Zwecke hat sich die 2%ige Novocainlösung (mit Nebennierenextrakt 1:1000) am besten bewährt, von der 1—3 ccm ohne jeden Nachteil injiziert werden können und die eine Anästhesie von ca. 1 Stunde bewirken.

Zahnarzt Bruno Hahn (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1909, No. 5) sucht durch eine vorläufige Mitteilung seine Kollegen zur Nachprüfung seiner auf dreijährigen Erfahrungen beruhenden Erfolge mit Novocain anzuregen. Novocain wurde von ihm bei allen Gelegenheiten verwendet, bei *Extraktionen*, beim *Exkavieren sensibler Kavitäten*, beim *Aufpassen von Kronenringen*, bei der *Druckanästhesie*, kurzum überall da, wo früher Kokain in irgendwelcher Form zur Anwendung kam. Unter den im letzten Jahre registrierten 307 Fällen wurde 11 mal ein ganz geringer Schmerz wahrgenommen. In 4 Fällen war das Mittel ganz ohne Erfolg, einmal wurde deshalb noch zu Kokain gegriffen, aber auch dieses versagte. Die übrigen Male war der Erfolg ein vollkommener. Das Alter der Patienten schwankte zwischen 11 und 68 Jahren, 6 mal konnte Ödem beobachtet werden, 7 mal leichtes Zittern der Extremitäten, das aber jedesmal nach ganz kurzer Zeit verschwand (4 Pat. waren schwer herzkrank). Gangrän oder irgendwelche Reizerscheinungen traten nie auf. Zur Anwendung gelangte eine Lösung, die in 1 ccm

Novocain. 0,02
Suprarenin. 0,0000166

enthielt und am besten hergestellt wird durch Auflösen von

1 Tablette C — Novocain. 0,05 Suprarenin. 0,000083 und
1 Tablette F — Novocain. 0,05

in 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung, der zur Konservierung ein Thymolkristall zugesetzt wurde.

Die zwischen Injektion und Operation vergangene Wartedauer schwankte zwischen 5 und 15 Minuten.

Privatdozent Dr. Guido Fischer (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1909, No. 22) hielt im Provinzialverband Brandenburger Zahnärzte einen Vortrag über die Technik der lokalen Injektionsanästhesie. Um den *Einstich in die Schleimhaut* unempfindlich auszuführen, bewährt sich folgendes Verfahren: „Man tuschiert die Schleimhautstelle mit Jodtinktur, trocknet ab und legt ein Wattebäuschchen mit Novocainlösung (Novocain 10,0, aq. dest. 20,0) für 1—2 Minuten auf. Der Einstich erfolgt alsdann schmerzlos, ebenso die Injektion, wenn man vorsichtig und recht langsam die Flüssigkeit injiziert."

Die Leitungsanästhesie dominiert besonders im Unterkiefer, für kräftige Backenzähne kommt allein die Mandibularanästhesie in Betracht. Für die einzelnen Fälle gibt Autor eine gründliche Schilderung der Technik und empfiehlt dringend, die so sicher erprobte 2%ige Novocain-Suprarenin-Lösung nicht zu verlassen, da sie mit Hilfe guter Technik ausreichende Gewähr auf Sicherheit des Erfolges bietet. Außer den *Extraktionen* wurden hiermit in tadelloser Weise nicht nur zahlreiche *Schleimhautaufklappungen, Wurzelspitzenresektionen, Cystenoperationen* ausgeführt, sondern auch in einigen Fällen ausgedehnte *Resektionen des Alveolarfortsatzes im Oberkiefer.* Autor resumiert:

„Ich empfehle für die Anästhesie *schwer periostitisch erkrankter Zähne*, sowie bei Extraktionen mehrerer Zähne, die Leitungsanästhesie im Ober- wie Unterkiefer. Ihre Anwendung ist technisch und wissenschaftlich einwandfrei, ebenso hinsichtlich der Nachwirkungen. Sie hinterläßt im allgemeinen keinerlei Störungen, sondern verschwindet nach 2—3 Stunden spurlos, ohne Nachschmerzen zu verursachen. Ich übe jede Art der Leitungsanästhesie bei Patienten vom vierten Lebensjahre ab aus; jedoch sind *die Milchzähne* in den meisten Fällen gerade für die Schleimhautinjektion geeignet.

Zur *schmerzlosen Vorbereitung kariöser Defekte* hat sich speziell die Leitungsanästhesie als unübertroffen und am sichersten erwiesen.

Die Schleimhautinjektion soll stets von der Papille aus horizontal erfolgen und bewährt sich *bei einzelnen Zähnen und losen Wurzeln* aufs beste."

VII. Novocain in der Tierheilkunde.

Oberveterinär Dr. Goldbeck (Deutsche tierärztliche Wochenschrift 1907, No. 21) empfindet es sehr angenehm, daß man mit der Dosis von 0,5 g Novocain nicht so ängstlich zu sein braucht, wie beim Kokain. Die hiernach zuweilen sehr heftigen Erregungszustände fehlten beim Pferde selbst noch 1,5 g Novocain vollständig. Es sind oft schon schwächere und geringere Lösungen als beim Kokain ausreichend, um vollständige Anästhesie herbeizuführen. Novocain zeigte niemals lokale oder allgemeine Nebenerscheinungen.

Besonders kam Novocain bei der *Diagnose der Lahmheiten* zur Anwendung. Zu jedem Nerv genügten 10 ccm einer 0,5%igen Novocain-Suprarenin-Lösung.

Bei *Verletzungen* und *Operationen*, deren Verf. in mehreren Beispielen Erwähnung tut, erwies sich Novocain als unentbehrlich. Auf den Wundverlauf übt es keinen ungünstigen Einfluß aus.

Ein Pferd hatte sich einen *lappenförmigen Riß* mit einer 6 cm langen Wunde am Hinterhufe zugezogen. Der *oberflächliche Beuger war zur Hälfte durchtrennt*, die Sehnenscheide eröffnet, und der Fesselnerv lag auf eine kurze Strecke frei. Die Wunde war außerordentlich schmerzhaft. Nach Injektion von Novocain-Suprarenin-Lösung in beide Nerven oberhalb der Wunde konnte vollständige Desinfektion, Abschneiden der losen Fetzen und Fertigmachen der Wunde erfolgen, die per primam heilte. In einem anderen Falle hatte sich ein Pferd eine *6 cm lange Rißwunde oberhalb des Maulwinkels* zugezogen, die in Novocain-Suprarenin-Anästhesie nach Bayer leicht genäht werden konnte. Die Schmerzlosigkeit während der über ½ Stunde dauernden Operation wurde durch Aufpinseln resp. Injizieren von Novocainlösung aufrecht erhalten (Novocain 0,25, NaCl [0,9%] 100,0, Sol. Suprarenin. [1‰] 5 gtt.).

Die 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung wurde bei einem bösartigen Hunde mit *Epulis* an Stelle des Reißzahnes aufgepinselt und injiziert. Ohne jedes Zucken des Tieres konnte die Operation nunmehr vorgenommen werden.

In analoger Weise ließen sich die notwendigen chirurgischen Eingriffe einwandfrei erledigen bei *schweren 15 cm langen Wunden* von Pferden, *Nekrose der Huflederhaut* (0,4 Novocain, 8 ccm Aq.), *kindskopfgroßem Botryomykom* einer Stute

(Novocain 0,5 : 20,0, Suprarenin 1 ‰ 30 gtt.) und einigen Samenstrangfisteln von Ochsen (Novocain 1,0 : 50,0, Suprarenin 1 ‰ 20 gtt.).

Bei diesen Operationen machte sich auch die anämisierende Wirkung des Suprarenins angenehm bemerkbar.

Tierarzt Andreas Fehse (Inaugural-Dissertation, Gießen 1907) machte es sich zur Aufgabe, die Giftigkeit des Novocains im Tierversuch zu prüfen, seine Anwendbarkeit als Lokalanästhetikum bei Haustieren zu erforschen und ferner Versuche über die Haltbarkeit vorrätiger Novocainlösungen anzustellen. Sie wurden ausgeführt an der Kgl. Tierärztlichen Hochschule zu Berlin.

Es zeigte sich, daß Novocain bei verschiedenen Tierspezies, Frosch, Meerschweinchen, Hund einen verschieden hohen Grad von Giftigkeit besitzt; bei letzterem war die tötliche Wirkung des Novocains eine 10 mal geringere als beim Kokain.

Durch die endermatischen Injektionen wurde festgestellt, daß die Gefäße von Novocain niemals beeinflußt werden, und daß das Gewebe nicht geschädigt wird. Die anästhesierende Kraft des Novocains scheint derjenigen des Kokains nicht nachzustehen; sie wird durch Zusatz von Suprarenin nicht unwesentlich verlängert.

Am Auge des Hundes und Pferdes trat nach Einträuflung einer 10%igen Novocainlösung innerhalb 7—10 Minuten vollständige Anästhesie ein, so daß *Operationen und Exstirpationen* ohne die geringste Schmerzäußerung vorgenommen werden konnten. Akkomodationsstörungen oder Reizerscheinungen von Hornhaut und Lidbindehaut konnten, selbst wenn Novocain in Substanz auf die Kornea gebracht wurde, nicht konstatiert werden, desgleichen niemals Vergiftungserscheinungen.

Die praktische Verwendbarkeit des Novocains festzustellen fand sich reichlich Gelegenheit in der Klinik für kleinere Haustiere. *Neubildungen von Hühnereigröße, Zehen- und Afterklauenamputationen, Neubildungen, Mammakarzinom, Atherome, Sarkome, Herniae umbilicales usw.*, konnten nach Injektion von 1 und 2%igen Novocainlösungen schmerzlos und ohne jegliche Nebenwirkung operiert werden. Auf die Wundheilung übte Novocain keinen schädigenden Einfluß aus.

„Die Versuche an Pferden haben gezeigt, daß subkutane Injektionen von 0,5 bis 0,6 g Novocain *für diagnostische Zwecke bei Lahmheiten* vollständig genügen. Dabei ist niemals ein

Zeichen einer toxischen Wirkung beobachtet worden. Endlich ist auch für Novocain von nicht zu unterschätzender Bedeutung, daß seine anästhesierende Wirkung durch Zusatz von Suprarenin ganz erheblich erhöht werden kann."

Ohne diesen Zusatz (den man zweckmäßig erst kurz vor Gebrauch zufügt) sind Novocainlösungen lange Zeit haltbar. Eine nach 5 Monaten eintretende schwache Gelbfärbung hat keinerlei Einfluß auf den anästhesierenden Effekt der Lösung, die jederzeit durch Aufkochen, ohne Zersetzung zu erleiden, sterilisiert werden kann.

„Auf Grund meiner Versuche bezeichne ich das Novocain als ein sehr gut wirkendes lokales Anästhetikum und als einen höchst wertvollen Beitrag zu unserem Arzneischatze und ich möchte daher am Schlusse meiner Arbeit der Hoffnung Ausdruck geben, daß das Novocain auch in tierärztlichen Kreisen sich den ihm gebührenden Platz erobern möge."

Distriktstierarzt Dorn (Wochenschrift für Tierheilkunde und Viehzucht 1908, No. 18) beschäftigt sich mit Einführung der Lokalanästhetika in die veterinär-medizinische Praxis, um hierdurch die Totalnarkose per inhalationem ausschalten zu können. Verwendet wurde Novocain in folgender Zusammensetzung:

Novocain 1,0
Suprarenin. (1:1000) gtt. X
Aq. dest. 10,0

welche Menge im Bedarfsfalle mit 100—150 g Wasser verdünnt wird. „Ich habe damit eine Reihe von Operationen ausgeführt und mich von der äußerst guten Wirkung überzeugt. So wurde ein Pferd mit fast *kopfgroßem Samenstrangbotriomykom* in $^{3}/_{4}$ Stunden operiert, ohne daß es Schmerzensäußerungen zeigte. Die Wunde blutete infolge der Wirkung des Suprarenins nicht. In diesem Fall verbrauchte ich 3 Gläser obiger Lösung, mit 150 g Wasser verdünnt. Einen *beiderseitigen Sohlenkrebs* der Hinterbeine konnte ich operieren, ohne daß der betreffende Fuß besonders stark gehalten werden mußte. Hier wurde die Lösung an den beiden Seitennerven oberhalb des Fesselgelenkes injiziert. Auch beim Rinde habe ich obige Lösung in vielen Fällen ausprobiert. Kleinere *Aktinomykome* konnten im Stehen total exstirpiert werden, ohne daß eine Schmerzensäußerung von Seiten des Tieres erfolgte. Eine vollständige Anästhesie erzielte ich

damit auch zur Operation einer *Skleraneubildung* bei einem Ochsen, die haselnußgroß war und ohne Sträuben des Tieres entfernt werden konnte."

Bei *Tumoren* ist es notwendig, unter Vermeidung intravasaler Injektion, in die tiefliegenden Nervenbahnen und rings um das Operationsfeld einzuspritzen, um das Ausschälen völlig schmerzlos zu gestalten.

„Die Resultate, welche ich erzielte, lassen mich behaupten, daß man jede Operation der Veterinärmedizin mit dieser Methode ohne Totalnarkose ausführen kann."

MM. Lemire und Ducrotoy (Recueil de Mémoires et Observations sur l'Hygiène et la Médecine Vétérinaires Militaires 1908, Bd. 10) verfolgten seit langem das Ziel, in der tierärztlichen Chirurgie ein anderes Lokalanästhetikum an Stelle des Kokains einzuführen. Im Gegensatz zu anderen Mitteln hat sich Novocain vorzüglich bewährt, zumal dessen anästhesierender Einfluß von längerer Dauer ist als beim Kokain, und da es den Allgemeinzustand nicht benachteiligt. *Bei hinkenden Pferden* der 18. Dragoner wurden *diagnostische Einspritzungen in die Plantarnerven* von je 0,3 g Novocain vorgenommen.

Die Kupierung des Schmerzes ist eine so vollkommene, daß zu befürchten bleibt, es werden sich unredliche Pferdehändler dieses Mittels in Zukunft bedienen, wenn sie lahmende Tiere verkaufen wollen. Dies umso eher, als bei Novocaininjektionen keine Verstopfung wie beim Kokain eintritt, die den Käufer stutzig machen könnte.

„Bei *Transplantationen am Rücken und Knie* raten wir zur Anwendung der Novocainlösung mit Zusatz von Nebennierenextrakt." 5 Minuten nach erfolgter Injektion kann man mit der Operation beginnen, die, wenn die Einspritzung in die Haut sorgfältig ausgeführt wurde, gänzlich schmerzlos und ohne Blutung vor sich geht. Ein Kompressionsverband nach erfolgter Naht ist überflüssig, da keine Gefäßerweiterung zu befürchten ist, was durch zahlreiche diesbezüglich angestellte Versuche bewiesen wurde, bei denen niemals eine Nachblutung eintrat.

Gerade bei *Autoplastiken am Knie* treten die Vorteile der Novocain-Nebennierenextrakt-Mischung deutlich zutage.

Literaturauszug über Novocain.

Braun, Über einige neue örtliche Anästhetika. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 42.

Biberfeld, Pharmakologisches über Novocain. Medizinische Klinik 1905, No. 48.

H. Heineke u. A. Läwen, Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen über die Verwertbarkeit von Novocain für die örtliche Anästhesie. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 80, pag. 180 vom 27. Okt. 1905.

Sachse, Novocain, ein neues örtliches Anästhetikum. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1905, No. 45.

Danielsen, Poliklinische Erfahrungen mit dem neuen Lokalanästhetikum Novocain. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 46.

Schmidt, Über Novocain-Hoechst. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 46.

Dubot, La Novocaine, nouvel anesthésique local. Annales de la Policlinique Centrale de Bruxelles 1905, No. 12.

Krecke, Über Spinalanästhesie. Vortrag in der gynäkologischen Gesellschaft in München, Sitzung vom 17. Januar 1906. (Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 6, pag. 287.)

Liebl, Über Lokalanästhesie mit Novocain-Suprarenin. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 5.

Cisler, Neue Anästhetika in der Rhino-Laryngologie. Časopis Lékařův Českých (Prag) 1906, No. 5.

Klein, Novocaine, un nouvel anesthésique local. Les Nouveaux Remèdes 1906, No. 3.

Sonnenburg, Die Rückenmarksanästhesie mittels Stovain und Novocain nach eigenen Erfahrungen. Von Leuthold-Gedenkschrift 1906, Bd. II.

Best, Die neueren lokalen Anästhetika in der Augenheilkunde. Medizinische Woche 1906, No. 10.

Lucke, Über Novocain in der Urologie. Monatsschrift für Harnkrankheiten und sexuelle Hygiene 1906, Heft 3.

Mayer, Novocain. Dermatologische Zeitschrift 1906, Bd. XIII, Heft 3.

Hermes, Weitere Erfahrungen über Rückenmarksanästhesie mit Stovain und Novocain. Medizinische Klinik 1906, No. 13.

Cieszynski, Beitrag zur lokalen Anästhesie mit spezieller Berücksichtigung von Novocain. Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde 1906, April-Heft.

Opitz, Über Lumbalanästhesie bei gynäkologischen Operationen. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 18.

Willke, Welches ist das beste örtliche Anästhetikum für den praktischen Arzt? Medico 1906, No. 19.

Euler, Über Novocain und seine Anwendung in der Zahnheilkunde. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 20.

Gebb, Über Novocain und seine anästhesierende Wirkung am Auge. Archiv für Augenheilkunde, Mai 1906, Heft 1/2.

Lazarus, Die Rückenmarksanästhesie im Dienste der physikalischen Therapie. Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie 1906, Bd. X, Heft 2.

Freemann, Novocain in der Urologie. Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 6.

Brunner, Über die Erfolge mit Lumbalanästhesie bei gynäkologischen Operationen. Vortrag in der gynäkolog. Gesellschaft in München, Sitzung vom 17. Mai 1906 (Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 23).

Pinet et Jeay, Un nouvel anesthésique: la Novocaine. L'Odontologie, 30 mai 1906, No. 10.

Fischer, Beiträge zur Frage der lokalen Anästhesie (Kokain, Nirvanin, Tropakokain, Stovain, Novocain). Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde 1906, Juni-Heft.

Grasser, Novocain. Jahresbericht 1905/06 des Deutschen Krankenhauses Neapel, pag. 42.

Haug, Über die Verwendung des Anästhetikums Novocain bei Ohroperationen und zur Therapie von Ohraffektionen. Archiv für Ohrenheilkunde 1906, Bd. 69.

Misch, Über lokale Anästhesie mit besonderer Berücksichtigung des Novocains. Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde, Heft III, Juli 1906.

Freund, Weitere Erfahrungen mit der Rückenmarksnarkose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 28 und Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 30.

Stieda, Erfahrungen mit der Lumbalanästhesie. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 30, pag. 1490.

Eckstein, Injektionen und Implantationen von Paraffin bei Gesichts- und Nasenplastik. Wratschebnaja Gazeta 1906, No. 25/26.

Katz, Beitrag zur örtlichen Anästhesierung der oberen Atmungsorgane und des Ohres. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 36.

Hoppe, Erfahrungen mit Novocain in der augenärztlichen Praxis. Die Ärztliche Praxis 1906, No. 18.

Hamecher, Novocain-Suprarenin-Anästhesie in der Zahnheilkunde. Odontologische Blätter 1906/07, No. 7—8.

Ruprecht, Alypin und Novocain; ein Beitrag zur Technik der Anästhesie in der Praxis des Hals-, Nasen- und Ohrenarztes. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1906, No. 6.

Pastovic, Novocain in der lumbalen Anästhesie. Časopis Lékařů Českých 1906, No. 37/38.

Lindenstein, Erfahrungen mit der Lumbalanästhesie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 45.

Wintersteiner, Kokain und seine Ersatzmittel (Tropakokain, Holocain, Eucain, Stovain, Alypin, Novocain) in der Augenheilkunde. Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 45.

Blondel, Quelques faits cliniques relatifs à l'emploi de la novocaine en chirurgie. Bulletin Général de Thérapeutique 8 novembre 1906, pag. 657.

Liebermann, Die Verwendung der neuen Lokalanästhetika in der Augenheilkunde. Orvosi Hetilap 1906, No. 43.

Shepley, Novocaine in minor surgery. Lancet 24. XI. 06.

Moskovitz, Ein Fall von Entzündung des Ring-Gießbeckengelenkes gonorrhoischen Ursprungs. Ungarische medizinische Presse 1906, No. 29.

Euler, Einiges Weitere über Novocain. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 47.

Strauß, Ein Vorschlag zur Frühbehandlung des syphilitischen Primär-

affekten mit Quecksilberinfiltration und Kauterisation. Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 2.

Fischer, Über Novocain-Suprarenin-Lösungen mit Thymolzusatz. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 35.

Liebl, Zur Frage gebrauchsfertiger, suprareninhaltiger Lösungen in der Lokal- und Lumbalanästhesie. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1906, Bd. 52, Heft 1.

Henking, Erfahrungen über Lumbalanästhesie mit Novocain. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 50.

Dietze, Zur Technik der Lokalanästhesie mit besonderer Berücksichtigung des Novocain-Suprarenins. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 50.

Steim, Unsere Erfahrungen mit Novocain. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 52.

Kubli, Über die Anwendung zweier neuer anästhesierender Präparate, Alypin und Novocain, in der Augenheilkunde. Zeitschrift für Ophthalmologie (Rußland) 1906, No. 6.

Swanton, Hysterectomy for fibromyoma under spinal analgesia. The Medical Press 26. Dec. 1906.

Charles and Canny Ryall, An uterus removed under spinal analgesia for hyperplastic endometritis. Medical Press 26. Dec. 1906.

Borszéky, Klinische Erfahrungen mit neueren Lokalanästheticis. Orvosi Hetilap 1906, No. 25/26.

Hofmann, Über die Dosierung und Darreichungsform der analgesierenden Mittel bei der Lumbalanästhesie. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 52.

Fischer, Weitere Erfahrungen mit Novocain und seinen Lösungen. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1906, No. 50.

Rasmussen, Om Anvendelsen af submukose Novocain-Suprarenin Injektioner som Anästetikum ved Tandekstraktioner. Ugeskrift for Laeger 1906, No. 52.

Dependorf, Die subkutane Injektion mit Nebennierenpräparaten und Novocain. Oesterreichische Zeitschrift für Stomatologie 1906, Heft 11.

Strauß, Über intramuskuläre Injektionen mit einer Suspension aus Vasenol-Hydrargyrum salicylicum unter Zusatz von Novocain. Monatshefte für praktische Dermatologie 1907, Bd. 44, No. 2.

Siegrist, Lokalanästhesie bei Exenteratio und Enucleatio bulbi. Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde 1907, Januarheft.

Klein, Bericht des k. k. zahnärztlichen Instituts der Universität Wien. Oesterreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1907, Heft 1.

Wicherkiewicz, Einige Betrachtungen über Novocainanästhesie in der Augenheilkunde. Wochenschrift für Therapie und Hygiene des Auges 1907, No. 20.

Offergeld, Prophylaxe und Therapie der Kopfschmerzen nach lumbaler Anästhesie. Zentralblatt für Gynaekologie 1907, No. 10.

H. v. Erlach, Ärztlicher Bericht des Maria Theresia-Frauenhospitals in Wien 1906, 1907.

Merkel, Die Rückenmarksanästhesie und ihre Verwendung in der Privatpraxis. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 15.

Fischer, Die Anästhesie im Dienste der Entzündungstherapie. Deutsche Monatsschrift für Zahnheilkunde 1907, Aprilheft.

(Literaturangaben.)

Arnold, Infiltration anaesthesia in major and minor surgery. British Medical Journal, 1907 No. 2412.

Drucker, Neuere Anästhetika: Tropakokain, Holocain, Eucain, Anaesthesin, Antipyrin, Stovain, Alypin, Novocain in der urologischen Praxis. Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 15, und Pester medizinisch-chirurgische Presse 1908, No. 5-6.

Veit, 150 Fälle von Lumbalanalgesie. Beiträge zur klinischen Chirurgie. 1907, 53. Bd., III. Heft.

Pare, Local anaesthesia by Novocain. British Medical Journal 1907, No. 2420.

Goldbeck, Über neuere Lokalanästhetika mit besonderer Berücksichtigung des Anaesthesin und des Novocain-Suprarenins. Deutsche tierärztliche Wochenschrift 1907, No. 21.

Kirchner, Die Anästhesie im Dienste der Entzündungstherapie mit besonderer Berücksichtigung der Anwendung von Novocain in der Zahnheilkunde. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1907, No. 28.

Bosse, Die Lumbalanästhesie in ihrer augenblicklichen Gestalt. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 27/28.

Bosse, Die Lumbalanästhesie. Verlag von Urban & Schwarzenberg, Berlin 1907.

Mohrmann, Über Lumbalanästhesie. Therapeutische Monatshefte. Juli 1907.

Canny Ryall, Nephropexy: spinal analgesia. The Medical Press. 14. Aug. 1907.

Fehse, Experimentelle Untersuchungen und klinische Erfahrungen über die Verwertbarkeit des Novocains in der Veterinär-Medizin. Inaugural-Dissertation Gießen 1907.

Colmers, Die Lokalanästhesie als Hilfsmittel bei der Untersuchung von Unfallverletzten. Archiv für Orthopädie, Mechanotherapie und Unfallchirurgie, 1907, 6. Bd., Heft 1.

Lartschneider, Studien über die pathologische Anatomie und Therapie der Wurzelerkrankungen mit Berücksichtigung der Trikresol-Formalinbehandlung. Österreichisch-ungarische Vierteljahresschrift für Zahnheilkunde 1907, Heft II.

Beckett-Overy, Spinal-Analgesia. Medical Press, Sept. 25, 1907.

Canny Ryall and Barton, Discussion on the relative value of inhalation and injection methods of inducing anaesthesia. British Medical Journal, Octob. 5, 1907, No. 2440.

Reynier, De la Novocaine, étude expérimentale et clinique. Revue de Thérapeutique No. 21, 1907.

Remenar, Über Rückenmarksanästhesierung. Wiener klinische Wochenschrift No. 45, 1907.

Brunner, Über die Erfolge mit Lumbalanästhesie bei gynäkologischer Operation. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1907, Heft 5.

Oelsner, Lumbalanästhesie. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1907, Bd. 90, Heft 4–6.

Struthers, Value of Novocaine as a Local Anaesthetic for Subcutaneous Use. Edinburgh medico-chirurgical Society. Ref. Lancet, Dec. 14, 1907.

Schlüter, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des Kokain und des Novocain. Monatsblätter für Augenheilkunde N. F. IV. Bd., 1907.

Taliani, La Novocaina in dermatologia studiata sulla sensibilità nor-

male ed in alcuni processi patologici. Giornale Italiano delle malattie veneree e della pelle 1907, fasc. V.

Füster, Novocain als Lumbalanästhetikum. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 1907, Bd. 90.

Canny Ryall, Value of spinal analgesia in protecting the patient from surgical shock. The Medical Press, Dec. 18, 1907.

Ahlfeld, Über Verhütung und Behandlung der Dammrisse. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 51.

Schley, Novocain in local anesthesia. New York State Journal of Medicine 1907, Vol. 7, No. 12.

Fejer, Mitteilungen aus der Augenheilkunde. Gyógyászat 1907, No. 25.

Graße, In die Harnröhre eingeführte Fremdkörper. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 4.

Donogany, Meine Erfahrungen mit Novocain. Budapesti Orvosi Ujság 1907, No. 6 (Beilage Gegtanet).

Koreas, Über Lumbalanästhesie. Vortrag auf der Generalversammlung ungarischer Chirurgen 1. Juni 1907.

Hints Elek, Endoneurale Unempfindlichmachung der Extremitäten. Vortrag auf der Generalversammlung ungarischer Chirurgen 1. Juni 1907.

Berdjaew, Lokale Anästhesie mit Novocain-Suprarenin. Militärmedizinisches Journal 1907, Bd. 220 (St. Petersburg).

Bier, Tiefe Lokalanästhesie an den Gliedmaßen. Vortrag auf der 37. Versammlung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie. Berlin, 21 bis 24. April 1908.

Dorn, Kurze Mitteilungen aus der operativen Praxis. Wochenschrift für Tierheilkunde und Viehzucht 1908, No. 18.

Beck, Erfahrungen aus der ärztlichen Praxis mit Novocain-Lokalanästhesie. Inaugural-Dissertation, Erlangen 1908.

Reinmöller, Über Lokalanästhesie. Vortrag im Rostocker Ärzteverein, Sitzung vom 11. Jan. 1908.

Cramer, Über Alypin, Stovain und Novocain. Inaugural-Dissertation, Freiburg 1908.

Roith, Zur Indikationsstellung für die verschiedenen Anästhesierungsverfahren. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1908, Bd. 62, Heft 2.

Lindenstein, 500 Lumbalanästhesien. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1908, 56. Bd., III. Heft.

Spira, Bericht über die Tätigkeit des rhino-otiatrischen Ambulatoriums des israelitischen Hospitals in Krakau für das Jahr 1907.

Reclus, L'anesthésie locale et les nouveaux anesthésiques locaux. Académie de Médecine, Paris 30 juin 1908.

Winkler, Die elektrische Behandlung der Genitalerkrankungen. Wiener medizinische Wochenschrift 1908, No. 29/30.

Spieß, Anästhesie in der Entzündungstherapie und ihre Nutzanwendung speziell bei der Behandlung der Kehlkopftuberkulose. Archiv für Laryngologie und Rhinologie, 1908, Bd. 21, Heft 1.

Nast-Kolb, Die Operation von Leisten- und Schenkelhernien in lokaler Anästhesie. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 33.

Jahresbericht der Heidelberger chirurgischen Klinik für das Jahr 1907. Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1908, 59. Bd., Supplementheft.

Cernicky, Medularni anaesthesie novocainem. Časopis Lékařův Českých 1908, No. 46.

Moest, Die Lokalanästhesie in der Hand des praktischen Arztes. 11. Beiheft zur Medizinischen Klinik 1908.

Seidel, Die Erfahrungen unserer Injektionstechnik und der angewandten Injektionspräparate. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1908, No. 49/50.

Borszéky, Die allgemeine und lokale Anästhesie. Vortrag auf der Jahresversammlung der ungarischen chirurgischen Gesellschaft 1908.

Bardet, Anesthésie locale et rachi-anesthésie. Bulletin Général de Thérapeutique, 30 juin 1908.

Blondel, L'anesthésie locale profonde par la Novocaine. Revue de Thérapeutique 1908, No. 24.

Quintin et Pitot, L'anesthésie pulpaire et dentinaire par la Novocaine. L'Odontologie 1908, No. 23.

Thioly-Regard, Etude sur la Novocaine. L'Odontologie 1908, No. 6.

Bard, Der Hüftschmerz und seine Behandlung durch Injektionen von Novocain in die Rückenmarksgegend. Argentina Médica 1908, No. 34.

Lindenstein, Verschiedene Anästhesierungsverfahren in der chirurgischen Praxis. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1908, No. 24.

Silberberg, Weitere Beobachtungen über die Rückenmarksanästhesie. Wratschebnaja Gazeta 1908, No. 36.

Enderlen, 64 Strumektomien mit Demonstration einiger retrosternaler Strumen. Würzburger Ärzte Abend 20. Februar 1908.

Boyhler, Über Novocain. Monographie. Ref.: Zentralblatt für die gesamte Medizin 1908, Heft 12.

Walter, De quelques nouveaux anesthésiques locaux. Thèse pour le doctorat en médecine. Paris 1908.

Mahé, Les procédés d'anesthésie de la pulpe dentaire. La Presse Médicale 1909, No. 1.

Holländer, Über die Indikationsstellung zur Lumbalanästhesie bei Bauchoperationen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 2.

Stoll, Über den Wert der Kombination der Lokalanästhetika mit Nebennierenpräparaten. Medizinische Klinik 1909, No. 4.

Hahn, Meine Erfahrungen mit Novocain-Suprarenin. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1909, No. 5.

Nyström, Über regionäre Anästhesie bei Hauttransplantation. Zentralblatt für Chirurgie 1909, No. 5.

Blum, Zur Pathologie und Therapie der Blasentumoren. Zeitschrift für Urologie 1909, Heft II.

Bolze, Zahn- und Mundoperationen unter vollständiger oder teilweiser Aufhebung der Schmerzempfindung. Zahntechnische Rundschau 1909, No. 9.

Erhart, Subkutan-Injektion. Zahntechnische Rundschau 1909, No. 1.

Stoeckel, Über sakrale Anästhesie. Zentralblatt für Gynäkologie 1909, No. 1.

Prinz, Geschichte, Methode und Technik der lokalen Anästhesie. Zahnärztliche Rundschau 1909, No. 4—10 und Deutsche zahnärztliche Zeitung 1909, No. 10.

Sieber, Über Lumbalanästhesie mit Novocain in der Gynäkologie. Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 10.

Bier, Über Venenanästhesie. Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 11.

Brocq, The local anaesthetics recommended as substitutes for Cocaine. The British Medical Journal 1909, No. 2517.

Petrow, Experimentelles zur Einführung von Novocain in abgeschnürte Körperteile. Zentralblatt für Chirurgie 1909, No. 14.

Bäärnhielm, Redogörelse för 100 fall af lumbalanästesi. Allmänna Svenska Läkartidningen 1909, No. 11.

v. Lichtenberg, Technisches zur Ausführung der Lokalanästhesie bei größeren Leistenhernien. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 18.

Busse, Über neuere Anästhesierungsmethoden. Therapie der Gegenwart 1909, Heft 5.

Spisharny, Über lokale Anästhesie. Russki Wratsch 1909, No. 9.

Braun, Über die Ortsbestimmung von Geschossen am Schädel. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 16.

Ruprecht, Die örtliche Anästhesie der Rachen- und Gaumenmandeln und des Trommelfells. Monatsschrift für Ohrenheilkunde und Laryngo-Rhinologie 1909, Heft 3 u. 4.

Braun, Über die Lokalanästhesie im Krankenhaus nebst Bemerkungen über die Technik der örtlichen Anästhesierung. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1909, LXII, Heft 3.

Düwawis, Ein Fall von Pagetscher Krankheit. Praktischeski Wratsch 1909, No. 11.

Scheff, Pulpentod nach subgingivaler Injection von Nebennierenextrakt. Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1909, Heft I.

Fischer, Die Technik der lokalen Injektionsanästhesie. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1909, No. 22.

Lemire et Ducrotoy, Extraits de l'ischaemie et anesthésie locales. Récueil de Mémoires et Observations sur l'Hygiène et la Médecine Vétérinaires Militaires 1908, Tome X.

Canny Ryall, Spinal Analgesia with Novocain and Strychnine. The Clinical Journal 1909, No. 871.

Hammer, Leistenbruchoperationen unter örtlicher Betäubung. Deutsche militärärztliche Zeitschrift 1909, No. 11.

Während des Druckes erschienen:

Spisharny, Über die Venenanästhesie nach Bier. Wratschebnaja Gaseta 1909, No. 18.

Fisch, Zur Anwendung der Lokalanästhesie bei Operationen an den weiblichen Genitalien. Zentralblatt für Gynäkologie 1909, No. 31.

Mahé, La Novocaine en odontologie. La Presse Médicale 1909, No. 37.

Zaradnicky, Über die Erfolge der Medullaranästhesie speziell bei Laparotomien. Archiv für klinische Chirurgie 1909, Heft 2.

Groß, Über Lumbalanästhesie mit Novocain bei gynäkologischen Operationen. Vortrag im Verein deutscher Ärzte zu Prag. Ref.: Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 32.

Wheeler, General Surgical Technique. The Medical Press and Circular 1908, February 8th. Local Anaesthesia in Minor Surgery. Dublin Journal of Medical Science, May 1909.

Bünte und Moral, Beiträge zur Leitungsanästhesie mit besonderer Berücksichtigung der anatomischen Verhältnisse. Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1909, Heft 3.

Chaput, L'anesthésie lombaire par la Novocaine. Bulletins et Mémoires de la Société de Chirurgie de Paris 1909, No. 24.

Lewy, Über Lokalanästhesie unter Berücksichtigung der Novocain-Suprarenin-Anästhesie. Zahnärztliche Rundschau 1909, No. 34–36.

Härtel, Die Technik der Venenanästhesie. Wiener medizinische Wochenschrift 1909, No. 35.

Reclus, L'Anesthésie locale et les nouveaux anesthésiques locaux. Cliniques de la Charité sur la Chirurgie journalière 1909.

Hackenbruch, Kropfexzisionen unter Lokalanästhesie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 39.

(Nach Druckabschluß dieses Kapitels sind noch weitere 33 Arbeiten über Novocain erschienen.)

Nutrose

(Kaseinnatrium).

Über die Nützlichkeit und Notwendigkeit von künstlich hergestellten Nährmitteln herrscht wohl heutzutage, wo die ärztliche Kunst mehr als je geneigt ist, von diätetischen Maßnahmen das Höchste zu erwarten, keine Meinungsdifferenz mehr. Der Gedanke, von dem man früher bei der Darstellung der Nährpräparate ausging, war der, dem kranken oder schwachen Magen möglichst viel von seiner Tätigkeit dadurch abzunehmen, daß man ihm das Eiweiß in der Form gab, in die es durch die Magenverdauung normal übergeführt wird — als Pepton oder Albumose. Die Versuche Hoffmeisters haben aber ergeben, daß diese Körper nicht als solche ins Blut gelangen, sondern daß sie innerhalb der Magenschleimhaut in Eiweiß zurückverwandelt werden, und weitere Versuche (Cahn) zeigten, daß man durch die Darreichung von Peptonen auch keine Beschleunigung der Resorption erzielen kann, denn Albumosen und Peptone, als solche in den Magen gebracht, werden nicht schneller resorbiert oder in den Darm weiterbefördert, als wenn sie sich im Magen erst aus Eiweiß gebildet hätten. Die Albumosen und besonders die Peptone erscheinen noch aus anderen Gründen wenig geeignet zur Ernährung von kranken oder schwächlichen Patienten. Sie haben fast alle einen sehr schlechten Geschmack und können auch nicht längere Zeit hindurch gebraucht werden, ohne erhebliche, schwächende Diarrhöen zu erzeugen. Das einzige Nährmittel, das alle diese Unzuträglichkeiten sicher vermeiden läßt, ist die Nutrose, eine lösliche Modifikation des Kaseins, des in der Milch enthaltenen Eiweißstoffes. Salkowski wies zuerst auf die gute Verwendbarkeit dieses Körpers hin, indem er zugleich feststellte, daß man mit ihm das gesamte Stickstoffbedürfnis des Organismus decken könne.

Röhmann untersuchte verschiedene salzartige Verbindungen des Kaseins und empfahl das von ihm und Liebrecht

zuerst dargestellte Kaseinnatrium, die Nutrose, als besonders geeignet für die Ernährung des kranken und gesunden Organismus.

Gewichtszunahme, Besserung des Allgemeinbefindens, Hebung der Körperkräfte sind die Symptome, die regelmäßig und schnell nach dem Gebrauch der Nutrose eintreten.

Darstellung. Das zur Herstellung der Nutrose benötigte chemisch reine Kasein wird stets aus frischer Kuhmilch gewonnen und durch Behandlung mit Ätznatron oder kohlensaurem Natron in Nutrose übergeführt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, grobes, geruch- und geschmackloses Pulver, das sich in Wasser zu einer weißlichen, alkalisch reagierenden Flüssigkeit auflöst.

Identitätsreaktionen. Beim Verbrennen auf Platinblech verkohlt die Nutrose unter Entwickelung von Dämpfen, die nach verbranntem Horn riechen und hinterläßt einen weißen, festen Rückstand, der alkalisch reagiert und die nicht leuchtende Bunsenflamme gelb färbt. Das Kasein kann durch die Biuretreaktion nachgewiesen werden.

Prüfung. Nutrose soll geruch- und geschmacklos sein und beim Veraschen mindestens 3% Asche liefern.

Pharmakologisches. Im Gegensatz zu allen Peptonpräparaten hat die Nutrose keinen unangenehmen Geschmack und kann schon aus diesem Grunde längere Zeit anstandslos in großen Mengen genommen werden. Auch die bei den verschiedenen Peptonen sich bald einstellenden Diarrhöen werden durch Nutrose niemals hervorgerufen. — Wie die Stoffwechselversuche von Salkowski und Röhmann zeigen, wird Nutrose im Darm sehr gut ausgenutzt, und man kann deshalb den Stickstoffbedarf des Organismus vollständig mit Nutrose allein ohne sonstige Eiweißzufuhr decken.

Die Nutrose, welche ein nicht unbeträchtliches Quantum an natürlich gebundenem Phosphor enthält, der zur Zellbildung absolut notwendig ist, kann deshalb für den heranwachsenden wie geschwächten Organismus von größtem Werte sein.

Indikationen. Nutrose ist mit Erfolg gebraucht worden bei allen konsumierenden Krankheiten, wie Kachexien bei Karzinom, Anämien, Diabetes und ähnlichen. Ferner wird sie sehr gut vertragen bei den verschiedensten Erkrankungen des Magens und Darmes, besonders wenn die Magensalzsäure fehlt oder vermindert ist. Ebensogut wird die Nutrose auch bei allen akuten und chronischen fieberhaften Krankheiten ausgenützt, so bei Pneumonie, Typhus und Tuberkulose; auch als Nährklysma bei Pylorusstenose hat sie sich bewährt.

Dosierung. Selbst von nervösen Patienten sind Dosen von 300 g in 8 Tagen ohne Beschwerden genommen worden; in den meisten Fällen wird man mit Tagesdosen von 30—40 g auskommen, die am besten in Suppe oder Milch usw. zu nehmen sind.

Der Zusatz von Nutrose zu flüssigen Speisen geschieht am besten nach folgender Vorschrift:

Einen Tee- oder Eßlöffel voll Nutrose rührt man mit ganz wenig von der zum Genuß fertigen Nahrung in einer Tasse oder einem Teller zu einem feinen, gleichmäßigen Brei an und füllt erst dann unter stetem Umrühren die Tasse oder den Teller mit der betreffenden Flüssigkeit auf. Nutrose soll niemals direkt in Flüssigkeiten eingeschüttet werden, da sich sonst kleine Klümpchen bilden können.

Verordnung	Indikationen
Rp. Nutrose 100 g (Originalpackung).	Magen- und Darmerkrankungen, Schwächezustände aller Art, Rekonvaleszenzzustände, Anorexie, [illegible], Nährklysma bei Pylorusstenose.

Klinisches.

Dr. Bornstein (Deutsche Medizinal-Zeitung 1896, No. 50) hielt auf dem 17. Balneologen-Kongreß einen Vortrag über Nutrose und kommt auf Grund seiner an sich selbst gemachten Stoffwechselversuche zu dem Schlusse, daß Nutrose folgende Vorzüge hat: 1. Nutrose ist gutschmeckend, Pepton sehr schlecht. 2. Nutrose wird ohne Reizerscheinungen seitens des Darmes vollkommen resorbiert, während Peptone Reizerscheinungen machen, so daß sie in größerer Menge nicht längere Zeit hindurch genommen werden können. 3. Nutrose wird völlig verwertet, selbst besser als Fleisch; Pepton weniger gut als Fleisch. 4. Nutrose ist nicht teurer als Pepton.

Dr. R. Stüve (Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 20) hat die Nutrose auf der Abteilung des Prof. v. Noorden bei verschiedenen Erkrankungen, besonders bei Kindern, in der *Rekonvaleszenz von Scharlach, Masern, Diphtherie* und *Pneumonie* angewendet. „Mit Hilfe der Nutrose konnte die aus Milch

Fleischbrühe und Schleimsuppe bestehende Kost zu einer sehr eiweißreichen gemacht werden, was zur schnellen Erholung wesentlich beitrug."

Geh. Rat Prof. Dr. Riegel („Die Erkrankungen des Magens" II, Wien 1897) schreibt: „Die Nutrose scheint nach unseren bisherigen Erfahrungen mehr als die bisher gebräuchlichen Fleischersatzmittel zur Ernährung *Ulkuskranker* geeignet. Sie wird gut resorbiert, wird auch bei länger dauerndem Gebrauche gut vertragen und gern genommen. Sie kann selbst in großer Menge, in der Tagesdosis von 30—50 g, leicht in allen Arten von Suppen, in Milch, Kakao usw. untergebracht werden. Damit läßt sich immerhin ein guter Teil des Eiweißbedarfes decken."

Prof. Dr. G. Klemperer (E. v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie 1897, I, pag. 291) hat mit Nutrose bei *kachektischen Kranken* sehr gute Erfolge erzielt. — Ganz besonders empfehlenswert ist aber die Nutrose für *Gichtkranke und alle, die an harnsaurer Diathese leiden*; denn da die Nutrose frei von Nukleinen und basischen Extraktivstoffen ist, beeinflußt sie in keiner Weise die Harnsäurebildung und Ausscheidung.

Dr. B. Buxbaum (Ärztlicher Central-Anzeiger, Wien 1897, No. 31) schreibt aus der Poliklinik des Herrn Prof. Winternitz: „Die Nutrose versetzt uns in die angenehme Lage, in einer großen Reihe von Erkrankungen nicht nur den Bestand des Organismus in seinem Gleichgewicht zu erhalten, sondern ihn auch, wo es nötig ist, zu verbessern. Die Zahl der Arbeiten über Nutrose ist bereits eine ziemlich große. Alle Autoren stimmen darin überein, daß es das beste bisher bekannte Nährpräparat ist, daß sich dieses aus dem Kasein der Milch hergestellte Präparat in bezug auf Resorption sowohl, als auch in bezug auf Ausnutzung als sehr vollkommen gezeigt hat, und daß das Eiweiß der Nahrung durch dasselbe ganz oder zum Teil ersetzt werden kann. Ebenso günstig lauten die Erfahrungen über die Bekömmlichkeit, das Ausbleiben unerwünschter Nebenwirkungen und von Widerwillen bei länger dauerndem Gebrauch. Meine seit einem halben Jahre mit diesem Präparate gemachten Beobachtungen kommen im wesentlichen zu demselben Resultate. Von allen Patienten,

besonders von Kindern, was ich hier besonders betonen will, wurde die Nutrose sehr gern genommen. In keinem Falle hatte ich üble Nachwirkungen, wie Reizung des Magens und Darmes, zu beklagen. Auch der Appetit erfuhr keine Verminderung, ja im Gegenteil, ich machte wiederholt die Beobachtung, daß die Kinder, denen ich aus verschiedenen Gründen *bei auftretender Appetitlosigkeit* Nutrose verabreichen ließ, im Verlauf von einigen Tagen einen besseren Appetit bekamen. Der Hauptzweck meiner heutigen Mitteilung jedoch ist, auf den hohen Wert dieses ausgezeichneten Präparates *bei akut und chronisch fieberhaften Erkrankungen* hinzuweisen. In der Nutrose besitzen wir ein Nährpräparat, welches ganz besonders zur Ernährung fieberhaft Erkrankter geeignet ist, da wir mit demselben den Eiweißbedarf des Patienten vollkommen decken können, ohne an das Digestionsvermögen irgendwelche besondere Anforderungen zu stellen und ohne den Darm irgendwie zu reizen. Namentlich durch die Verabreichung von Milch mit Nutrose sind wir in der Lage, auch bei langdauernden und schwer konsumierenden fieberhaften Prozessen, eine möglichste Schonung des Organeiweißes zu erzielen und die Frage der Stickstoffgleichgewichtslage in vorteilhaftester Weise zu lösen. Ich habe bei einem Pneumoniker, während der ganzen Dauer des Prozesses, Milch mit Nutrose in der Menge von 30—40 g täglich verabreichen lassen und glaube es auch diesem Hilfsmittel, selbstverständlich in Verbindung mit einem geeigneten hydriatischen Verfahren, zuschreiben zu dürfen, daß der Patient bei weitem nicht so herabkam, wie dies gewöhnlich der Fall ist. Die Nutrose wird bei akut fieberhaften Erkrankungen im Organismus entschieden gut verwertet, besser als alle bisher bekannten Nährpräparate." Häufig hatte Verfasser Gelegenheit, den Wert der Nutrose *bei Patienten mit chronischer Lungentuberkulose* zu erproben. „Die Basis der Behandlung bei derartigen Kranken bleibt das Bestreben, den Patienten in möglichst günstige Verhältnisse zu bringen, vor allem ihn in seinem Ernährungszustande zu verbessern. Die hauptsächlichste Schwierigkeit hierbei ist die *chronische Dyspepsie*, bei welcher Herabsetzung und gänzliches Fehlen der Salzsäurereaktion beobachtet wird, motorische Schwäche des Magens, Verminderung der Resorptionsfähigkeit und Durchfälle; außerdem hat man oft genug mit dem bald auftretenden Widerwillen gegen Fleisch und Milch zu kämpfen. Hier ist es nun

von größter Wichtigkeit, ein Präparat wie die Nutrose zu besitzen, welches gestattet, Eiweiß in genügender Menge und guter Qualität zu verabreichen. Ich habe auch in allen Fällen von derselben den ausgiebigsten Gebrauch gemacht und konnte immer zu meiner Freude konstatieren, daß der Erfolg ein ausgezeichneter war. Es ist von unbezahlbarem Wert, ein Präparat zu besitzen, welches uns einen vollen Ersatz für Fleisch und Milch bietet, welches uns gestattet, die Milchration zu verkleinern und zeitweise vollständig auszusetzen. Ich will meine Erfahrungen dahin zusammenfassen, daß ich in der Nutrose ein ausgezeichnetes Diätetikum kennen gelernt habe, welches geeignet ist, über manche Schwierigkeiten in der Behandlung fieberhafter und namentlich chronisch fieberhafter Erkrankungen hinwegzuhelfen."

Dr. B. Oppler (Therapeutische Monatshefte, April 1897) zitiert die günstigen Erfahrungen der Autoren über Nutrose und führt dann fort: „Unsere eigenen Erfahrungen in dieser Hinsicht kommen im wesentlichen zu demselben Resultate. In allen Fällen, mit einer einzigen Ausnahme, wurde die Nutrose gern oder wenigstens ohne Widerwillen genommen und zwar längere Zeit hindurch. Der eine Fall betraf eine sehr nervöse Patientin, die einen instinktiven Widerwillen gegen alle derartigen Präparate besaß; derselbe stellte sich auch hier ein, konnte aber immerhin soweit überwunden werden, daß in acht Tagen 300 g verbraucht wurden. In keinem Falle wurden üble Nebenwirkungen irgendwelcher Art beobachtet, insbesondere keinerlei Reizung des Magens oder Darmes, was um so höher ins Gewicht fällt, als die Patienten, bei denen Nutrose verwendet wurde, durchwegs an *Erkrankungen der Verdauungsorgane* litten. Die Stuhlentleerungen wurden auch durch die größten Quantitäten nicht beeinflußt, so daß sie selbst bei Fällen, welche *mit diarrhoischen Entleerungen* einhergingen, Verwendung finden konnte. Auch der Appetit und die Quantität der außerdem aufgenommenen Nahrung erfuhren keine Verminderung, so daß die bis dahin genossene Nahrungsmenge um das ganze Quantum der eingeführten Nutrose vermehrt wurde. Von der größten Wichtigkeit will uns hier erscheinen, daß sehr erhebliche Quantitäten des Präparates gereicht werden können. Mengen von 40—50 g lassen sich ohne jede Schwierigkeit unterbringen, aber auch solche von 60—70 g werden noch ganz gern genommen und zwar längere

Zeit hintereinander, nur unterbrochen von kurzen Pausen. Wir sind dadurch in den Stand gesetzt, da etwa 90 Gewichtsprozent des Präparates reines Eiweiß sind, den Eiweißbedarf eines kranken, d. h. ruhenden Körpers zu [illegible], ja in günstigen Fällen wohl einmal ganz damit zu decken. Dieser Effekt war mit den bisherigen Präparaten, wegen der Reizung des Verdauungskanales, durch größere Quantitäten und wohl auch des Preises wegen, nicht zu erzielen." Die Indikationen für die Anwendung der Nutrose sind nach dem Verfasser äußerst mannigfaltige. In Betracht kommen alle konsumierenden Krankheiten, wie *Tuberkulose* und ähnliche, *Herz- und Nierenaffektionen, Kachexien* aus irgendwelcher Ursache, *Anämien konstitutioneller Art oder nach Blutverlusten,* überhaupt alle Affektionen, bei denen es geraten erscheint, den Eiweißgehalt der Nahrung unbemerkt zu steigern. Weiterhin sind *Chlorose, Diabetes mellitus, Rekonvaleszenz* nach schweren Erkrankungen, *Operationen am Rektum,* nach welchen wenig voluminöse Fäzes erwünscht sind, *Typhus abdominalis* und andere fieberhafte Erkrankungen, *Gicht und harnsaure Diathese* nach dem Verfasser Indikationen für Nutrose. „Das breiteste Feld der Anwendung jedoch für die Nutrose ist in den zahlreichen *Erkrankungen des Verdauungkanales* gegeben. Es sind im ganzen 30 Fälle, in denen wir das Präparat meist längere Zeit hindurch angewendet haben. Bei *Strikturen des Oesophagus* (Ätzungen und Karzinomen) gelingt es mittels gelöster Nutrose mit Leichtigkeit, den Kranken, die im übrigen hauptsächlich auf Flüssigkeit angewiesen sind, auch Milch wegen der verstopfenden Käsekoagula, die sich in Divertikeln oberhalb bilden, nicht genießen können, leidlich ausreichende Eiweißmengen zuzuführen. In einem Falle von *Kardiakarzinom* war es uns sogar möglich, bei dem sehr heruntergekommenen Kranken auf diese Weise eine Gewichtszunahme zu erzielen. Bei den Erkrankungen des Magens steht als Indikation obenan die Verminderung oder das Fehlen von Salzsäure im Magensaft, aus welchem Grunde es auch immer sei. Besonders wenn die Fleischverdauung mit erheblichen subjektiven und objektiven Beschwerden verbunden ist, z. B. schmerzhaftem Druck, Auftreibung, Unruhe im Leibe, Aufstoßen, Übelkeiten und Erbrechen. Hier ist es von der größten Wichtigkeit, ein Präparat wie die Nutrose zu besitzen, und haben wir demgemäß in allen diesen Fällen mit dem besten Erfolge davon Gebrauch gemacht. Ein zeitweiliges Verbannen des Fleisches vom Tisch,

und Ersatz durch zirka 40 g Nutrose in Suppe oder Reis, nebst Beigabe einiger flüssiger Eier brachten bei sonstiger zweckentsprechender Behandlung die Beschwerden zum Verschwinden. Wir haben unsere Fälle ausnahmslos nach mehrwöchentlicher Behandlung mit teilweise sehr erheblicher Gewichtszunahme entlassen können." Ebenso ausgezeichnet ist die Nutrose bei *Stenosen des Pylorus*, um den Patienten soweit zu kräftigen, daß er sich einer Operation unterziehen kann. Auch bei den *Karzinomen des Magens* ist die Nutrose von großem Werte. Bei einem inoperablen Falle, und zwei solchen, welche die Operation verweigerten, gelang es, vorübergehend nicht unerhebliche Gewichtssteigerungen zu erzielen. Ferner bewährte sich die Nutrose bei allen irritativen Zuständen des Magens, bei *Gastritis acida*, *Ectasia ventriculi* und ganz besonders beim *Ulcus ventriculi*. „In drei solchen Fällen haben wir die Nutrose in Mengen von 30—40 g angewendet, die sich spielend leicht in der sonst nur flüssigen Kost (Suppen, Milch) unterbringen lassen, und sind mit dem Erfolge durchaus zufrieden gewesen." Auch bei den Erkrankungen des Darmes ist Nutrose nach des Verfassers Ansicht sehr geeignet, z. B. bei akuter und chronischer *Enteritis*. Ganz ausgezeichnet hat die Nutrose sich bei den Fällen von chronischer *Diarrhöe* bewährt, die von Salzsäuremangel im Magen abhängen.

Dr. Rud. Neumann (Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 3 und 4) hat im hygienischen Institut der Universität Würzburg *Stoffwechselversuche mit Nutrose* angestellt. Zu dem Resultat seiner Versuche sagt er: „Alles in allem betrachtet ist die Ausnutzung der Nutrose eine sehr gute, jedenfalls dem Fleische gleich. Zieht man nun in Betracht, daß in 9 Tagen 315 g Nutrose ohne jeden Widerwillen, ohne jede Störung im Verdauungstraktus, ohne Diarrhöe, bei gutem Appetit und Wohlbefinden genommen wurden, und läßt nicht außer acht, daß der Preis ein relativ billiger ist, so wird man nicht umhin können, das Präparat als gutes Ersatzmittel für eine eiweißhaltige Nahrung zu empfehlen."

Geh. Rat Prof. Dr. A. F. Hoffmann (E. v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie 1898, I, pag. 530) empfiehlt Nutrose besonders für die *Therapie des Diabetes*. Er schreibt: „Nutrose wird in größeren Mengen ausgezeichnet vertragen und be-

sonders hoch geschätzt. Man kann mit Hilfe derselben ohne Schwierigkeit selbst den schwächsten und am meisten heruntergekommenen Patienten so eiweißreiche Nahrung zuführen, als man will. Es ist besonders bei Diabetikern vom größten Wert, daß man durch Darreichung von Nutrose mit größter Ausdauer und Sicherheit ohne erhebliche Belästigung des Kranken eine äußerst kohlehydratarme Lebensweise durchführen kann."

Dr. G. Freudenthal (Die ärztliche Praxis 1898, No. 14/15) berichtet über den günstigen Einfluß von Nutrose *bei dem sommerlichen Brechdurchfall jüngster Kinder.* Verfasser hat die Nutrose in 18 Fällen, die zum Teil wegen des zarten Alters, der schlechten äußeren Verhältnisse und der heftigen Erkrankung eine sehr schlechte Prognose boten, angewendet. In 16 Fällen erfolgte Genesung und auch die zwei übrigen, bei denen aus äußeren Gründen die Behandlung abgebrochen werden mußte, blieben am Leben. Die Darreichung der Nutrose geschah entweder in wässeriger, gekochter Lösung, oder mit Milch allein gekocht, oder mit Milchsuppe.

Dr. Kurt Pariser (Deutsche medizinische Wochenschrift, 24. April 1902) schreibt: „Als Ergänzung der Eiweißmenge habe ich gleich Riegel („Die Erkrankungen des Magens" 1897) das Kaseinpräparat Nutrose immer mehr schätzen gelernt. Dies Präparat wird in der Tat lange Zeit in ziemlichen Mengen, 30—40 g pro Tag, ohne Widerwillen von den Patienten genommen und, frei von Nebenwirkungen, gut vertragen. Von anderen Nährpräparaten, auch der Fleischsolution, habe ich nunmehr ganz Abstand genommen."

Dr. Peter Hager (Budapesti Orvosi Ujság 1904, No. 10) berichtet über seine klinischen Erfahrungen mit Nährmitteln und erwähnt dabei Nutrose, die er 33 Patienten gab. Unter diesen waren 4 Diabetiker, die übrigen Magenkranke, von welchen 10 einen atonischen Magen hatten. Bei *Diabetes* konnten ohne übergroße Belastung der Verdauungsorgane die Kräfte erhalten werden — selbst bei vollkommen kohlehydratfreier Kost, — bei Magenatonie wurde durch Nutrose der motorische Apparat des Magens geschont. Die Kranken nahmen an Gewicht zu, ihre Klagen über *Magendrücken* hörten langsam auf. Dosis: 24—40 g in Milch oder Suppe.

Literaturauszug über Nutrose.

Röhmann, Über einige salzartige Verbindungen des Kaseins und ihre Verwendung. Berliner klinische Wochenschrift 1895, No. 14, pag. 519.

Stüve, Klinische und experimentelle Untersuchungen über einige neuere Nährpräparate. Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 20, pag. 429.

Bornstein, Über den Nährwert der Nutrose (Kaseinnatrium) im Vergleich zu dem des Liebigschen Fleischpeptons. Deutsche Medizinal-Zeitung 1896, No. 50, pag. 551.

Marcuse, Der Nährwert des Kaseins. Pflügers Archiv 1896.

Bornstein, Über Fleischersatzmittel. Berliner klinische Wochenschrift 1897, No. 8, pag. 162.

Oppler, Über Nährpräparate als Fleischersatzmittel mit besonderer Berücksichtigung der „Nutrose". Therapeutische Monatshefte, April 1897.

Brandenburg, Über Ernährung mit Kaseinpräparaten. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1897, Bd. 58, Heft 1.

Scognamiglio u. Mayer, Il Nutrosio. I Nuovi Rimedii 1897, No. 6, 7, 8.

Buxbaum, Über Nutrose in der Diätetik der akut und chronisch fieberhaften Erkrankungen. Ärztlicher Central-Anzeiger 1897, No. 31.

Neumann, Stoffwechselversuche mit Somatose und Nutrose. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 3 u. 4.

Freudenthal, Über den günstigen Einfluß von Nutrosezusatz zur Nahrung bei sommerlichem Brechdurchfall jüngster Kinder. Die ärztliche Praxis 1898, No. 14–15.

Hoffmann u. Klemperer, E. v. Leydens Handbuch der Ernährungstherapie 1898, I, pag. 291 u. 530.

Lüthje, Beiträge zur Kenntnis des Eiweißstoffwechsels. Zeitschrift für klinische Medizin 1901, 44. Bd., Heft 1 u. 2.

Neumann, Resorption und Assimilation des Plasmons im Vergleich zum Tropon, Soson und zur Nutrose. Archiv für Hygiene 1902, Bd. 24, pag. 1.

Pariser, Einige Bemerkungen zur Behandlung des Ulcus ventriculi, Diät. Deutsche medizinische Wochenschrift, April 1902, No. 17.

Hager, Klinische Erfahrungen mit einigen neueren Nährmitteln. Budapesti Orvosi Ujság 1904, No. 10.

Wernet, Über die Anwendung künstlicher Nährmittel in der chirurgischen Praxis. Deutsche Medizinal-Zeitung 1905, No. 76.

Vogt, Der zeitliche Ablauf der Eiweißzersetzung bei verschiedener Nahrung. Habilitationsschrift aus der medizinischen Klinik zu Marburg 1906.

Orthoformium

(Orthoform)

(m.-Amido p.-Oxybenzoësäuremethylester).

$$C_6H_3 \begin{cases} NH_2 \ (3) \\ OH \ (4) \\ COOCH_3 \ (1) \end{cases}$$

Diese Substanz wurde im Jahre 1897 von Einhorn dargestellt, von Heinz pharmakologisch auf anästhesierende Wirkung, sowie auf Reizlosigkeit und Ungiftigkeit geprüft, und auf Grund dieser Untersuchungen von Klaußner in die Praxis eingeführt. (Siehe auch das Vorwort zu Anaesthesin.)

Darstellung. p-Oxybenzoësäuremethylester wird nitriert und das erhaltene Nitroprodukt reduziert.

$$\text{I. } C_6H_4 < \begin{matrix} OH \\ COOCH_3 \end{matrix} + HNO_3 = C_6H_3 \begin{cases} OH \\ NO_2 \\ COOCH_3 \end{cases} + H_2O$$

$$\text{II. } C_6H_3 \begin{cases} OH \\ NO_2 \\ COOCH_3 \end{cases} + 6H = C_6H_3 \begin{cases} OH \\ NH_2 \\ COOCH_3 \end{cases} + 2H_2O$$

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Feines, weißes, kristallinisches Pulver, kaum löslich in Wasser, löslich in 5—6 Teilen Weingeist und in 50 Teilen Äther. Die Lösungen reagieren neutral. Schmelzpunkt 141—143°.

Identitätsreaktionen. Schüttelt man eine kleine Menge Orthoform mit Wasser und filtriert, so wird das Filtrat durch verdünnte Eisenchloridlösung vorübergehend rot gefärbt.

Löst man etwa 0,1 g Orthoform mit Hilfe von verdünnter Salzsäure in 2 ccm Wasser und fügt einige Tropfen Natriumnitritlösung hinzu, so färbt sich die Lösung gelbrot, und es scheidet sich bald ein Niederschlag ab, der beim Liegen an der Luft eine intensiv rote Färbung annimmt.

Prüfung. Die Lösung des Orthoforms in Weingeist soll klar, farblos und neutral sein, ebenso die Lösung in Äther (0,2 : 10).

Schüttelt man 1 g Orthoform mit 10 ccm Wasser und filtriert, so soll das Filtrat nach dem Ansäuern mit Salpetersäure durch Silbernitratlösung nicht verändert werden.

Löst man 1 g Orthoform in 5 ccm 7%iger Salzsäure, verdünnt sofort mit 20 ccm Wasser und prüft nach Gutzeit auf Arsen, so darf innerhalb 2 Stunden keine Arsenreaktion eintreten. 1 Teil Orthoform mit Hilfe von verdünnter Salzsäure gelöst und auf 10 ccm verdünnt, soll mit Schwefelwasserstoffwasser keine Veränderung geben.

Auf Platinblech verbrannt soll 0,1 g Orthoform keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Orthoform lähmt ebenso wie Kokain alle peripheren sensiblen Apparate (Nervenendigungen und Nervenstämme), mit denen es in direkte Berührung gebracht wird; es kann seiner Unlöslichkeit wegen nur auf Wundflächen irgendwelcher Art verwendet werden. Orthoform wirkt gleichzeitig auch schwach antiseptisch. Orthoform ist, wie Heinz im Experimente festgestellt hat und wie durch die klinische Erfahrung bestätigt worden ist, in den gebräuchlichen Dosen für den Gesamtorganismus ungiftig. So wurden z. B. in einem Falle von Mammakarzinom zirka 60 g wöchentlich appliziert, ohne daß die Patientin irgendwie dadurch belästigt wurde. Dagegen ist von einigen Beobachtern über lokale Reizwirkungen berichtet worden, die sich bei besonders empfindlichen Patienten gezeigt haben. Diese, überhaupt sehr seltene, Nebenwirkung trat jedoch meist nur nach Anwendung des Orthoforms in Salbenform bei frischen Wunden oder schlechten Granulationen auf, während bei dem ausgedehnten Gebrauche des Orthoforms bei innerer Darreichung sowohl, wie in der Laryngologie und der Zahnheilkunde nie eine unangenehme Reizung der behandelten Stelle bemerkt wurde. Der Grund für jenes Verhalten ist wohl darin zu suchen, daß Orthoform in seinem Molekül eine Hydroxylgruppe enthält, die ihm einen sauren, phenolartigen Charakter verleiht. In ganz seltenen Fällen verträgt nun die Alkaleszenz der Gewebe sich nicht mit dieser Reaktion, oder der Patient besitzt eine Idiosynkrasie gegen die Phenolgruppe. Die Schleimhäute der oberen Luftwege aber sind, schon durch die andauernde Passage der Nahrung, viel besser gegen derartige chemische Einflüsse abgehärtet.

Indikationen. Orthoform ist erprobt bei ulzerösen Stomatitiden, tuberkulösen und syphilitischen Geschwüren im Pharynx und Larynx, desgleichen bei Gastralgie, sobald sie auf Ulcus ventriculi beruht. Hierbei dient es gleichzeitig als diagnostisches Mittel. Gut bewährt haben sich auch Einblasungen von Orthoformpulver bei frischem Schnupfen und dem sogen. Heufieber. Orthoform macht die Exkavation kariöser Zähne schmerzlos und lindert den Nachschmerz nach Extraktionen.

Dosierung. Orthoform wird bei Darreichung per os in Dosen von 0,5—1,0 g, mehrmals täglich bei nüchternem Magen zu nehmen, verordnet.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. ① Orthoform. ..... 10,0 DS. Orthoform-Streupulver. (Zum Bestreuen von Geschwürsflächen, zum Einblasen, Aufpudern usw. usw.)	Schmerzen (Jucken) bei allen Arten von Substanzverlust; Rhagaden, Ekzemstellen, nässende Stellen, Schenkelgeschwüre, luetische, tuberkulöse, karzinomatöse und chronische Geschwüre, Brandwundflächen. Schluckschmerzen bei tuberkulösen Kehlkopfgeschwüren, schmerzhafte Stomatitiden, Pertussis, Heuschnupfen (Coryza vasomotoria), Hyperästhesia nasalis, Schmerzen beim Extrahieren kariöser Zähne, Schmerzen bei Furunkeln des Meatus auditorius, Ulcerationen der Nase, des Pharynx und Larynx, Leukorrhoea virginalis, Pruritus vulvae.
Rp. ② Orthoform. Acid. boric. pulv. āā 5,0 M. f. pulv. DS. Orthoform-Streupulver.	
Rp. ③ Orthoform. ..... 3,0 Talc. venet. Amyli ..... āā 25,0 M. f. pulv. DS. Orthoform-Streupulver.	
Rp. ④ Orthoform. ..... 1,0 Aeth. q. s. ad sol. Ol. amygd. dulc. 20,0 MDS. Zum Einpinseln (Dardel).	Exkoriationen der Brustwarzen (Papilla fissurata).
Rp. ⑤ Orthoform. 2,5 (−5,0) Lanolin. 25,0 M. f. ungt. DS. Orthoformsalbe.	Herpes zoster, Prurigo, Ulcus corneae.
Rp. ⑥ Orthoform. 0,5 (−1,0) D. tal. dos. Nr. VI S. 3–4 mal tägl. 1 Pulver vor der Mahlzeit in ½ Glas Wasser.	Gastralgie infolge von Ulcus ventriculi oder exulcerierten Magenkarzinom.
Rp. ⑦ Orthoform. ... 1,0 Saccharum lactis 4,0 M. f. pulv. DS. Orthoform-Schnupfpulver.	Coryza vasomotoria.
Rp. ⑧ Orthoform. 5,0 Menthol. 15,0 (−20,0) Ol. Olivar. 100,0 MDS. Zum Inhalieren (Freudenthal).	Phthisis laryngea ulcerosa.
Rp. ⑨ Menthol. ... 1,0–10,0 Ol. amygd. dulc. 30,0 Vitelli Ovor. 20,0 (= etwa 2 Eidotter) Orthoform. ..... 12,5 Aq. dest. q. s. ad 100,0 MDS. Menthol-Orthoform-Emulsion. Zum Einspritzen in den Larynx (Freudenthal).	
Rp. ⑩ Orthoform. ... 10,0 Amyloform 5,0 Menthol. ..... 1,0 M. f. pulv. DS. Zur Insufflation in den Kehlkopf ([illegible]).	
Rp. ⑪ Menthol. ... 5,0 Ol. amygd. dulc. 12,5 Orthoform. ..... 2,5 MDS. Auf 35° erwärmt 1,5 bis 2,5 ccm für die einmalige Injektion in den Larynx (Prof. Heryng).	Ulceröse Larynxaffektionen.
Rp. ⑫ Orthoform. ..... 20,0 Ol. olivar. ..... 100,0 MDS. Orthoform-Emulsion. Mittels Trachealspritze unter Vermeidung von „Husten" zu injizieren (Kassel).	Tuberkulöse Larynxulcerationen.
Rp. ⑬ Orthoform. .... 2,5 Butyr. Cacao ... 20,0 M. f. bacill. Nr. X. DS. Orthoform-Stäbchen. Zum Einlegen in die Harnröhre (oder in Fistelgänge).	Schmerzen in der Urethra.
Rp. ⑭ Orthoform. ... 2,5 Butyr. Cacao ... 20,0 M. f. suppositoria Nr. X. DS. Orthoform-Zäpfchen zum Einlegen in den Mastdarm.	Hämorrhoiden, Fissuren am Anus.
Rp. ⑮ Orthoform. ... 2,5 Butyr. Cacao ... 25,0 M. f. globuli Nr. X. DS. Orthoform-Vaginalkugeln.	Entzündungen der Vulva (Vulvovaginitis).

Klinisches.

I. Orthoform in der inneren Medizin, Chirurgie und Dermatologie.

Priv.-Doz. Dr. H. Neumayer (Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 44) bespricht die Anwendung des Orthoforms in der königl. medizinischen Poliklinik in München und zwar als *Lokalanästhetikum bei Substanzverlusten der oberen Luftwege, bei Operationen, bei Magenschmerzen, bei Schmerzen in der Urethra, bei Substanzverlusten der äußeren Haut* und schließlich die innerliche Anwendung bei *verschiedenen Formen von Neuralgie.* Mit Ausnahme der Neuralgien, bei denen das Orthoform versagte, da es eben nur lokal wirkt, bewährte es sich ihm als ausgezeichnet schmerzstillendes Mittel überall da, wo es auf freiliegende Nervenendigungen einwirkte, also bei allen Arten von Substanzverlust. Durch die intakte Schleimhaut hindurch vermag das Orthoform nicht zu wirken. Verfasser hebt besonders die Ungiftigkeit des Orthoforms hervor.

Prof. Dr. Klaußner (Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 46) berichtet über seine Erfahrungen mit Orthoform und spricht dem *Mittel einen hervorragenden Platz in dem Arzneischatze des Chirurgen* zu. Er stellt fest:

1. Der Eintritt der Schmerzlosigkeit erfolgt durchschnittlich 3—5 Minuten nach Applikation des Mittels.
2. Die Dauer der Wirkung erstreckt sich auf durchschnittlich 30 Stunden, manchmal selbst auf 3—4 Tage.
3. Durch Orthoform wird die Sekretion der Wundflächen sehr beschränkt.
4. In einem Falle (Karzinom) wurden zirka 60 g ohne jegliche schlimme Wirkung appliziert.

Dr. Dreyfuß (Münchener medizinische Wochenschrift, April 1898) empfiehlt zur *Vermeidung des Nachschmerzes* nach Operationen unter Schleichscher Anästhesie, die Wunde mit Orthoform oder einem Gemische von Orthoform und Borsäure aa zu bestreuen.

Dr. Maygrier und Dr. Blondel (Revue de Thérapeutique 1898, pag. 797) haben in 40 Fällen von *Schrunden der Mammille bei stillenden Frauen* Orthoform, das sie in gesättigter alkoholischer Lösung anwandten, mit ausgezeichnetem Erfolge gebraucht.

Dr. Mosse berichtete in der Sitzung des Vereins für innere Medizin in Berlin am 6. Juni 1898 über die günstigen Erfolge, die in der v. Leydenschen Klinik mit der *innerlichen Darreichung* des Orthoforms erzielt worden sind. In der Diskussion erwähnt Dr. Herzfeld die ebenfalls sehr guten Resultate, die ihm die Anwendung des Orthoforms bei *ulzerösen Prozessen im Larynx und Pharynx* ergeben hatte, gleichviel ob diese auf Tuberkulose oder Syphilis beruhten.

Dr. Korn (Die ärztliche Praxis, Juli 1898) hat mit Orthoformsalbe bei einem schweren Falle von *Prurigo* eines dreijährigen Kindes eine auffallende Besserung erzielt. — Ebenso konnte er in 2 Fällen von *Herpes zoster* älterer Frauen mit Orthoform (Pulver und Salbe) die Schmerzen überraschend schnell beseitigen.

Dr. Loeb (Monatshefte für praktische Dermatologie 1898, 27. Band) hat — nach vorausgehenden Vorversuchen an sich selbst — der Aufschwemmung von *Hydrarg. salicyl.*, die er zu *intramuskulären Injektionen* bei Luetischen verwendet, *5—10% Orthoform zugesetzt.* Wie er angibt, gelingt es fast immer, durch den Orthoformzusatz die sonst auftretenden Schmerzen zu lindern oder ganz zu beseitigen.

Dr. Blondel (Revue de Thérapeutique Médico-Chirurgicale 1898, No. 10) hat nach seinem Bericht an die Pariser Académie de Médecine (Sitzung vom 10. April 1898) das Orthoform als lokales Anästhetikum an der Gebärmutter in verschiedenen Fällen, besonders bei *Endometritis* angewandt. 50 Kranke wurden von dieser Affektion in durchschnittlich 3 Wochen durch die intrauterine Tamponade mit glyzerindurchtränkter, antiseptischer Gaze geheilt. Diese Methode hatte sich zwar seit 6 Jahren erfolgreich gezeigt, war aber stets ziemlich schmerzhaft; seitdem Verfasser jedoch dem Glyzerin Orthoform zusetzte, war gar kein Schmerz mehr zu konstatieren. — *Zur Dilatation des Uterus* wendet Blondel mit demselben

guten Erfolge *Laminariabougies* an, *die 8 Tage lang in mit Orthoform gesättigtem Äther gelegen haben;* schließlich war auch das *Kürettement* fast immer schmerzlos, wenn eine Stunde vor der Operation der Uterus mit Orthoformgaze tamponiert wurde. — Auch bei *schmerzhaften Hämorrhoiden* hat sich ihm das Orthoform gut bewährt. — Ein weiteres Gebiet für die Anwendung des Orthoforms ist nach ihm die *Koryza der Neugeborenen* und kleiner Kinder.

Dr. Boisseau (Bulletin Médical 1898, No. 5 und 7) machte ebenfalls die Erfahrung, daß sich das Orthoform *bei ulzerösen Prozessen am Auge* gut bewährt.

Dr. Edward W. Wright (New York Medical Journal, Mai 1899) gibt dem Orthoform vor Kokain den Vorzug bei *Behandlung des Heufiebers,* da es alle seine Vorzüge teilt, nicht aber dessen Nachteile besitzt. Besonders *im Verein mit Suprarenin* gelingt es, den Katarrh in wirkungsvollster Weise zu bekämpfen.

Prof. Dr. Bayard Holmes (The Woman's Medical Journal 1899, No. 1) verwendet das Orthoform und die Orthoformgaze mit gutem Erfolge bei *Hämorrhoidaloperationen* und *starken Verbrennungen;* ebenso bei *Kauterisierungen,* in der Nachbehandlung exzidierter Bubonen, *bei der Drainage des Wurmfortsatzes, Perinoealfisteln,* bei *Nierenabszessen,* bei *Exkoriationen um einen Anus praeternaturalis,* bei *Entzündungen der Vulva; Cystitis;* sofort nach *Zahnextraktionen,* nach einer eitrigen *Otitis media* zur Beseitigung der Schmerzen bei der Drainage und bei *schmerzhaften Infektionen* an Händen und Füßen.

Prof. Dr. Charles Ott (Medical Arena, September 1899) lobt neben der prompten Wirkung des Orthoforms das lange Anhalten der Anästhesie für 24—36 Stunden. Das im ersten Momente der Behandlung hie und da auftretende Schmerzgefühl läßt bald nach, und selbst große Mengen sind bei anhaltendem Gebrauche ohne irgendwelche schädliche Nebenwirkungen appliziert worden. So kamen *bei einem ulzerösen Geschwür im Gesichte* mehr als 60 g zur Anwendung und zwar mit tadellosem, einwandfreiem Erfolge. Das Anwendungsgebiet des Orthoforms ist ein äußerst weites, die größten Erfolge wird es jedoch *bei ulzerösen Prozessen* haben, *in Streupulvern oder in Salbenform.* Mit Lanolin gemischt (0,4—2,5 : 30)

lindert es bald die Schmerzen *bei granulöser Konjunktivitis* und *phlyktänulärer Keratitis.* In Gestalt von Sprays wird es mit guten Erfolgen angewandt gegen *ulzeröse Tonsillitis* und *tuberkulöse Larynxaffektionen.*

Dr. Darier (La Clinique Ophtalmologique, April 1899) berichtet über die Anwendung des Orthoforms in der *Augenheilkunde* und zwar bei folgenden Affektionen: *Rezidivierende Geschwüre der Kornea, Episkleritis, Verbrennungen der Kornea* mit Chemikalien usw. In einem Falle von rezidivierendem *Ulcus corneae,* in dem selbst Kokain unwirksam geblieben war, brachte eine Orthoformsalbe (4:30), in den Konjunktivalsack eingerieben, nach kurzem Brennen sehr bald Erleichterung, und das Ulkus heilte unter dieser Behandlung nach einigen Tagen. — Ebenso gut wirkte die Orthoformsalbe in 2 Fällen von Episkleritis. — Auch in den Fällen von Verbrennungen, sowohl des Auges selbst als auch der Konjunktiva, erwies sich die Orthoformsalbe als ein ausgezeichnet schmerzstillendes Mittel.

Dr. Bardet (Bulletin Général de Thérapeutique, 23. Februar 1900) hat gefunden, daß *Orthoform, mit Jodoform* gemischt, diesem den unangenehmen Geruch z. T. entzieht.

Dr. F. P. Norbury (Medical Fortnightly, März 1900) zeigt an Hand einer Krankengeschichte die äußerst wohltuende, schmerzfreihaltende Wirkung des Orthoforms bei einer arteriosklerotischen, 86 Jahre alten Dame *mit kraterförmigem Epitheliom an der Stirn.* Da eine Operation kontraindiziert war, mußte ein chirurgischer Eingriff unterbleiben. Es gelang hier mit Hilfe von Orthoform die Wunde ohne Schmerzen regelmäßig zu reinigen und den fötiden Geruch zu beseitigen.

Dr. A. H. Thelberg (New York Medical Journal, Mai 1900) lernte das Orthoform bei 11 *Operationen von äußerst schmerzhaften, syphilitischen Geschwüren* als ein Mittel von ganz unschätzbarem Werte kennen, da sich unter dessen Anwendung und zufolge seiner anästhesierenden und antiseptischen Eigenschaften der Heilungsprozeß glatt und ohne unangenehme Nebenwirkungen vollzog.

Prof. Bardet (Société de Thérapeutique, Februar 1900) empfiehlt auf Grund mehrerer Fälle das Orthoform *bei schmerz-*

haften Exkoriationen der Brustwarze. Wenn die Wunden nicht leicht zugänglich sind, wendet er das Orthoform *in ätherischer Lösung* an, ein Verfahren, das bei einiger Vorsicht für das Kind unschädlich ist. — **Blondel**, der zuerst das Orthoform für derartige Zwecke empfohlen hatte, hat seine Beobachtungen fortgesetzt und verfügt jetzt über 150 Fälle, die alle günstig verlaufen sind.

Dr. **M. Hélouin** (Bulletin des Sciences Pharmacologiques, 1900, No. 11) hebt besonders die langanhaltende Wirkung des Orthoforms gegenüber dem Kokain hervor; dies falle um so mehr ins Gewicht, als Orthoform in den gebräuchlichen Dosen ungiftig ist. Verfasser empfiehlt es bei *Rhagaden der Mammilla*, in der *Laryngologie*, bei *Brandwunden* und in Kombination *mit Arsenik zur Kauterisation von Hautkarzinomen.*

Dr. **Luxenburger** (Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 2 u. 3) berichtet zusammenfassend über die zahlreichen Indikationen, bei denen das Orthoform mit gutem Erfolge angewendet worden ist. Er selbst hat, außer den vielfachen *ulzerösen Prozessen*, bei denen die sichere, anästhesierende Wirkung des Orthoforms festgestellt ist, das Mittel mit sichtlich befriedigendem Resultate auch bei *schmerzhaften Blasenleiden* (Cystitis infolge von Tuberkulose oder Steinbildung, Carcinoma vesicae) gebraucht. Er injizierte hierbei 1—2 g Orthoform, in physiologischer Kochsalzlösung aufgeschwemmt, in die Blase; der Schmerz wurde gelindert, der Tenesmus und die Miktionsfrequenz nahmen ab. Dagegen versagte Orthoform bei gonorrhoischer Cystitis, was wohl darauf zurückzuführen ist, daß bei Gonorrhoe die Schleimhaut der Blase intakt bleibt. — Das Orthoform wirkt auch gut desodorierend, wenn es auf *jauchende Karzinomflächen* gebracht wird.

Dr. **F. B. Sprague** (The American Therapist, September 1900) betont die außerordentlich große Wichtigkeit, die Orthoform dadurch gewonnen hat, daß man mit seiner Hilfe den Morphingebrauch auf ein Minimum einschränken kann. Bei allen Schmerzen, die auf Wunden irgendwelcher Art zurückzuführen sind, macht es das Morphin ganz entbehrlich. Ebenso gut wirkt es bei *Zahnschmerzen*, wenn es auf bloßliegende Nervenendigungen gebracht werden kann, bei *Hämorrhoiden*, bei *Verbrennungen*, zur Bekämpfung des *Nachschmerzes nach*

Operationen und auch in Form von 2% Orthoform enthaltenden Stäbchen, kombiniert mit Jodoform oder Dermatol, bei *Urethritiden.*

Dr. Memmi (Riforma Medica XVII. Jahrg., No. 112—116) benutzt die unbedingt sichere, schmerzstillende Wirkung des Orthoforms bei *Ulcus rotundum zur Sicherstellung der Diagnose bei Gastralgien.* Hat Orthoform (1 g in ½ Glas Wasser) keinen schmerzlindernden Einfluß, so kann man Geschwürsbildungen ausschließen, da bei diesen die Wirkung des Orthoforms nie versagt.

Dr. Siebourg (Zentralblatt für Gynäkologie 1901, No. 26) empfiehlt zur Behandlung des *Pruritus vulvae* eine Salbe von der Zusammensetzung Kokain 2,0, Orthoform 1,5, Menthol 0,5, Karbolsäure 1,0, Vaselin 20,0, wenn die Schleimhaut verletzt ist.

Dr. P. Garnault (Bulletin de la Société de Thérapeutique, Januar 1901) hat u. a. bei einem Patienten mit weit vorgeschrittener *Lungentuberkulose* ohne jede andere Behandlungsweise durch ca. 6 Monate lang fortgesetzte Einblasungen von Orthoformpulver in die Trachea eine wesentliche Besserung erzielt. Der vorher bestehende unaufhörliche Husten verschwand, und das Körpergewicht stieg um 6 kg. Verfasser betont die Leichtigkeit, mit der die Einblasungen von jedem praktischen Arzt vorgenommen werden können.

Prof. Dr. P. Heineck (Illinois Medical College, The Bacillus, Januar 1901) hat Orthoform sehr viel verwendet. Er stellt fest, daß Orthoform in therapeutischen Dosen ungiftig ist; er selbst hat nie Reizerscheinungen beobachtet. Da Orthoform auf die unverletzte Haut nicht wirkt, so gibt es nach ihm folgende Indikationen für die Anwendung des Mittels:

1. Bringt man Orthoform in Berührung mit den freiliegenden Nervenendigungen bei Geschwüren aller Art, *Schankergeschwüren, luetischen, tuberkulösen, karzinomatösen* und auch *chronischen Geschwüren,* so tritt sehr bald eine vollkommene und langandauernde Anästhesie ein. Ebenso ist es sehr gut brauchbar bei *Korneal-* und *Herpesgeschwüren.*

2. *Operationen in der Nasenhöhle.* Einpudern oder Ausstopfen mit Orthoformgaze.

3. Für *tuberkulöse Larynxulzera* empfiehlt Verfasser (nach Freudenthal) die Emulsion von Menthol-Orthoform.

4. *Verbrennungen.*

5. Zur Linderung des *Nachschmerzes bei allerhand Operationen, Tonsillotomien, Beschneidungen, Kauterisationen, Hämorrhoidaloperationen usw.*

6. *Ulzerösen Prozessen am Anus, Rhagaden und schmerzhaften Hämorrhoiden.*

7. *Quetschungen und Rißwunden.*

8. *Karies der Zähne und nach Zahnextraktionen.*

9. *Rhagaden an der Mammilla.*

Dr. Dalché (Gazette Médicale Belge 1902, No. 41) behandelt die *Leucorrhoea virginalis* mit Orthoformpulver. Nach seinen Erfahrungen hat Orthoform in diesen Fällen dieselben guten Heilwirkungen wie Jodoform, ohne dessen üblen Geruch zu besitzen. — Auch *Pruritus vulvae* hat er erfolgreich mit Orthoformpulver behandelt.

Dr. J. A. Gardner und Dr. Nelson W. Wilson (Buffalo Medical Journal, Juli 1902) benutzten *nach 18 infantilen Beschneidungen* (das älteste Kind war 4 Monate, das jüngste 18 Stunden alt) zum Bepudern der Wundränder Orthoform und heben den glatten Heilungsprozeß bei dieser geradezu idealen Methode hervor.

Dr. Charles Warrenne Allen (New York Medical Record, Dezember 1903) spricht für die *Krebsbehandlung* mittels Ätzpasten aus *Arsen unter Zusatz von Orthoform;* die gleiche Methode empfiehlt Dr. Nicholson im Atlanta-Journal Record of Medicine. Der Erfolg ist ein vollkommener; Schmerzen treten bei Anwendung der so hergestellten Paste nicht auf.

Dr. Teissier (Le Scalpel 1903, No. 21) gibt eine kurze Beschreibung seiner Methode der *Behandlung von Hydrozelen der Tunica vaginalis mittels Injektionen von Jodlösung.* Um die Schmerzhaftigkeit derselben zu beseitigen, machte er sich die langanhaltende, anästhesierende Wirkung des Orthoforms zu Nutze und ging folgendermaßen vor:

Nach Entleerung der Hydrozele mit Hilfe eines Trokars wird durch die auf ihrem Platz belassene Kanüle eine Lösung von

Orthoform.	2,0
Aq. dest.	45,0
Spirit. rectificatiss.	25,0

injiziert, die man unter vorsichtigem Malaxieren eine Zeitlang einwirken läßt. Nachdem man die Flüssigkeit wieder hat ausfließen lassen, kommt die Einspritzung von

Tinct. Jodi	30,0
Kal. jodat.	4,0
Aq. dest.	45,0

für ca. 10 Minuten zur Anwendung.

Dieses Verfahren ist wiederholt und mit günstigem Erfolge benutzt worden. Die Patienten haben weder vor noch nach der Jodinjektion irgendwelche Schmerzen gefühlt. Die Orthoforminjektion hat keinen Einfluß auf die Entzündungserscheinungen. Rezidive traten nicht auf.

Zwei Kollegen Teissier's, die in 5 Fällen jene Methode nachprüften, erzielten hiermit gleich günstige Erfolge.

Dr. Frank H. Murdoch (The Medical News 1904, No. 15) ergänzt seine vor zwei Jahren gemachten Angaben über *Orthoformanwendung als Diagnostikum bei Magengeschwüren* durch einige weitere Fälle. In diesen war Orthoform wiederum von unschätzbarem Wert als differentialdiagnostisches Mittel in 3 Fällen, bei denen Suspekt auf Appendizitis, resp. auf Gallensteinkolik bez. Gastritis bestand.

Dr. Schröder (Lancet Clinic 15. Dezember 1906). Außer den klassischen Schmerzen usw., Symptomen des *Ulcus ventriculi* hat sich dem Verfasser ein mehr negatives Schmerzsymptom als absolut sicheres *Diagnostikum* bewährt. Gibt man einem Ulkus-Verdächtigen während des Schmerzanfalles 0,5 g Orthoform, und schwindet der Schmerz innerhalb einer Viertelstunde nicht, so liegt kein Ulkus vor.

II. Orthoform in der Oto-, Rhino-, Laryngologie.

Dr. Kindler (Fortschritte der Medizin 1898, No. 7) berichtet aus der Abteilung des Prof. Goldscheider, Berlin, daß Orthoform bei allen *ulzerösen Prozessen der Mundhöhle und des Larynx* ganz vortreffliche Dienste leistet. Die nach zirka 10 Minuten auftretende Anästhesie hält verschieden lange an, von 40—48 Stunden, in einem Falle von *Kehlkopftuberkulose*

sogar 5 Tage lang. – Ferner wird ein Fall von Carcinoma und ein Fall von *Ulcus ventriculi* besprochen, die mit Orthoform behandelt wurden; bei beiden trat nach Dosen von 0,3 g Linderung der Schmerzen ein.

Idem (Fortschritte der Medizin 1899, No. 7) setzt seinen Bericht aus demselben Krankenhause über die inzwischen behandelten Fälle fort. Er berichtet über gleiche Resultate. *Bei ulzerösen Larynxprozessen* prompte Anästhesie durch Orthoform, bei einfachen Katarrhen keine Wirkung. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich bei der Behandlung der schmerzhaften Magenaffektionen mit 0,3 g Orthoform (als Aufschwemmung mit Wasser getrunken); bei allen Erkrankungen, bei denen die Schleimhaut intakt war, hatte das Orthoform absolut keine Wirkung, dagegen wurde bei *Ulcus und Carcinoma ventriculi* stets ein Nachlassen der Schmerzen beobachtet, am besten wirkte es bei nüchternem Magen.

Prof. Dr. **William Cheatham** (The American Therapist, Februar 1899, No. 8) hat Orthoform in Fällen von *Koryza* und *Hydrorrhoe der Nase* mit gutem Erfolge angewendet.

Dr. **Freudenthal** (Monatsschrift für Ohren-, Kehlkopf-, Nasen- und Rachenkrankheiten 1899, No. 3) verfährt folgendermaßen zur Behandlung der *ulzerösen Kehlkopfphthise.* Nach Reinigung des Kehlkopfes von Schleim, und Anwendung von Nebennierenextrakt, spritzt er vorsichtig und langsam die von ihm angegebene (siehe Rezepte) Menthol-Orthoform-Emulsion in den Larynx ein.

Prof. Dr. **Heryng** (Gazeta Lekarska 1901, No. 39, Ref.: Therapie der Gegenwart, Februar 1902) empfiehlt bei *ulzerösen Larynxaffektionen* folgende Emulsion, die den Vorzug hat, bei Körpertemperatur nicht zu gerinnen: Menthol 5,0, Ol. amygd. dulc. 12,5, Orthoform 2,25. Ausgeführt wird die Injektion in den Larynx mit der Schmidtschen Spritze, nachdem die Emulsion auf etwa 25° angewärmt ist. Man injiziert bei fast geschlossenen Stimmbändern (Patient phoniert „hae") 1,5–2,5 ccm der Emulsion, und nach 2–3 Minuten beginnt die Anästhesie.

Dr. **v. Tovölgyi** (Therapie der Gegenwart, März 1902) berichtet aus der medizinischen Klinik des Prof. v. Koranyi, Budapest, daß das Orthoformöl hinsichtlich der Schmerzen bei

Larynxphthise eine ausgezeichnete Wirkung hatte; die Schmerzen beim Schlucken ließen nach, so daß die Nahrungsaufnahme trotz großer Destruktion, abgesehen von einer geringen Kratzempfindung, keine Unannehmlichkeit verursachte.

Dr. Veis (Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1902, No. 4) hat in einem Falle von rasch *fortschreitender Larynxtuberkulose* während der Gravidität durch Orthoforminsufflationen jedesmal Besserung der Beschwerden erreicht.

Dr. Carl Kassel (Therapeutische Monatshefte, Oktober 1898) injiziert bei *tuberkulösen Larynxulzerationen* eine Emulsion von 25,0 Orthoform auf 100,0 Oleum olivar. mit einer gewöhnlichen Kehlkopfspritze in den Larynx. Nach einigen Minuten können die Patienten bereits ohne Beschwerden schlucken. Die Anästhesie hält 24 Stunden bis zu 3½ Tagen an. Das Mittel wurde dauernd gut vertragen.

Stabsarzt Dr. v. Zander (Charité Annalen, März 1899) bezeichnet Orthoform als ein Anästhetikum, wie es noch nicht vorhanden gewesen ist. Für den Arzt, der die traurigen Erscheinungen und Zustände bei *Kehlkopfschwindsucht* zu behandeln hat, ist das Orthoform zweifellos jetzt schon unentbehrlich geworden.

Dr. Göppert (Fortschritte der Medizin 1899, No. 35) empfiehlt Orthoform bei schmerzhaften *Stomatitiden*. Es wird vor der Mahlzeit auf die kranke Stelle gebracht und erleichtert die Ernährung, ohne, wie Kokain, eine Giftwirkung zu entfalten.

Prof. Dr. J. North (American Medical Compend 1898, pag. 273) hat Orthoform in einer großen Zahl von Fällen *in der rhinolaryngologischen Praxis* angewendet und niemals den gewünschten Erfolg vermißt. In allen Fällen von *Ulcerationen der Nase, des Mundes, Larynx und Pharynx* beseitigt es den Schmerz auf mehrere Stunden des Tages. Ebenso gute Dienste leistet es zur Vermeidung des Nachschmerzes bei *Tonsillotomien* und ähnlichen Operationen, ebenso auch bei *kariösen Zähnen*. Überhaupt empfiehlt er es für alle diejenigen Fälle, wo man das Pulver in Kontakt mit freiliegenden Nervenendigungen bringen kann.

Dr. E. Fink (Die ärztliche Praxis 1898, No. 20) empfiehlt Orthoform als ausgezeichnetes Anästhetikum bei *Laryngo-*

schwüren; ebenso hat es sich ihm bei einem *tuberkulösen Zungengeschwür* und in der *rhinologischen Praxis* bewährt.

Dr. M. Lichtwitz (Le Bulletin Médical 1898, No. 7) berichtet über mehrere Fälle von *Heufieberschnupfen und Nasenfluß*, die durch Orthoform-Einblasungen geheilt wurden.

Dr. Fr. Hanszel (Wiener klinische Wochenschrift 1898, No. 49) faßt seine Resultate, die er mit Orthoform an der Poliklinik des Prof. Chiari gesammelt hat, wie folgt zusammen: „Sonach ist das Orthoform vorzugsweise *bei geschwürigen Prozessen der oberen Luftwege*, die meist recht bedeutende Schlingbeschwerden verursachen, als sicher und andauernd wirkendes Lokalanästhetikum bestens zu empfehlen."

Dr. Boisseau (Société de L'Anatomie et de Physiologie, 10. Januar 1898) hat von der Anwendung des Orthoforms bei *Larynxulzerationen* gute Erfolge gesehen; die Schmerzen wurden gemildert und die Geschwüre heilten auch sehr schnell, so daß Boisseau glaubt, dem Orthoform auch antiseptische Eigenschaften nachrühmen zu können.

Dr. G. Spieß (Münchener medizinische Wochenschrift 1901, pag. 597) empfiehlt Orthoform zur Behandlung des *Keuchhustens*. Es genügt nach ihm, mehrmals am Tage eine geringe Menge von Orthoform mittels des Kabierskeschen Pulverbläsers in die Mundhöhle einzustäuben. Durch die Inspiration wird dann ausreichend Orthoform in den Kehlkopf gebracht, um dort Anästhesie oder wenigstens Hypästhesie hervorzurufen; dadurch werden die zum Glottiskrampf führenden Reizerscheinungen erheblich gemildert.

Dr. C. Yonge (British Medical Journal, 5. Februar 1898) hat das Orthoform in großem Umfange angewendet. Es bewährte sich ihm ausgezeichnet *bei Ulzerationen an den oberen Luftwegen*; nur muß darauf geachtet werden, daß das Pulver unmittelbar mit den freiliegenden Nervenendigungen in Berührung kommt.

Dr. G. Spieß (Archiv für Laryngologie und Rhinologie 1901, Bd. XII, Heft 1) empfiehlt Einblasungen von Orthoform, rein oder in Verbindung mit Natr. sozojodolic. 2:10, in den Nasenrachenraum *beim Schnupfen*.

Dr. Blondel (Revue de Thérapeutique, Oktober 1898) empfiehlt beim *Schnupfen* morgens und abends eine geringe Menge Orthoform in die Nase einzubringen.

Dr. Ducray (Inaugural-Dissertation, Lyon 1898) kommt zu dem Schlusse, daß Orthoform in der Laryngologie bei der Behandlung von *tuberkulöser und krebsiger Dysphagie* von vorzüglicher Wirkung und den übrigen Lokalanästheticis, speziell dem Kokain, überlegen ist.

Prof. Dr. Haug (Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1901, No. 12) schreibt, daß Orthoform sehr gut gegen die Schmerzen bei *Furunkeln des Meatus auditorius* gebraucht werden kann.

Prof. Dr. Friedrich (Fortschritte der Medizin, Septbr. 1901) berichtet in einem Sammelreferate, daß nach Watson der Nachschmerz nach *kleinen Operationen in der Nase* mit Orthoform zu beseitigen ist. — Fischenich empfiehlt *Einblasungen von Orthoform und Kalomel āā bei isolierter Lues des Nasenrachenraumes.*

Dr. Solomon Solis-Cohen (American Medicine, November 1901) hält Orthoform für das beste existierende Mittel *bei entzündlichen und ulzerösen Prozessen im Halse.* Am deutlichsten trat die woltuende Wirkung hervor *bei tuberkulöser Laryngitis*, wo 10 Minuten nach Anwendung des Mittels die Patienten leicht Nahrung aufnehmen konnten, meist ohne jegliches Schmerzgefühl.

Dr. P. Aveline (Inaugural-Dissertation, Paris 1902) stellt ausführlich alle klinisch und pharmakologisch gefundenen Tatsachen zusammen und zieht daraus das Ergebnis, daß Orthoform ein ausgezeichnetes Anästhetikum ist, welches unter Beobachtung gewisser Vorsichtsmaßregeln unzweifelhaft gute Dienste leistet.

Dr. Cohn (Occidental Medical Times, September 1903) betont, daß Orthoform in denjenigen Fällen der *Larynxtuberkulose* von Wert ist, wo keine Hoffnung mehr besteht, den Fortgang des Prozesses durch eine Operation aufzuhalten. Alles, was hier zu erreichen ist, gelingt am besten mit Hilfe von Orthoform; nämlich ein Reinhalten der Wunde und Schutz vor sekundärer Infektion, unter Umgehung von Morphium und Kokain.

Dr. Emil Mayer und Dr. Clement Thiesen (Discussion in the Journal of the American Medical Association, Februar 1903) sind darin einig, daß Orthoform sehr wohl imstande ist, das Kokain bei den schweren Formen der *Kehlkopftuberkulose* zu ersetzen. Auch bei *Kürettage der oberen Luftwege* hat sich Orthoform bewährt, weil seine Wirkung eine viel länger andauernde ist, und weil dabei nicht die Gefahr einer Gewöhnung an das Medikament besteht.

Dr. Rudolf Hoffmann (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 14) behandelt in der königl. laryngologischen Poliklinik der Universität München (Prof. Neumayer) seine an *Larynxphthise* leidenden Patienten mit Einblasungen von Orthoform oder Anaesthesin kombiniert mit Acid. boric. und Suprarenin. Mittels eines, einer Tabakpfeife ähnlichen, Saugröhrchens lehrt er den Patienten bald, diese Manipulation selbst vorzunehmen. Wegen ihrer Ungiftigkeit stehen diese Mittel im Vordergrunde der Anaesthetika. Wenn man bedenkt, welch entsetzlichen Schmerzen die Patienten besonders in dem letzten Stadium der Krankheit ausgesetzt sind, bei dem sie am liebsten jegliche Nahrungsaufnahme verweigern, so muß man diesen Anästhetizis eine hohe Bedeutung zusprechen.

III. Orthoform in der Zahnheilkunde.

Prof. M. E. Bonnard (L'Odontologie, 30. Mai u. 15. Juni 1898) hat Orthoform mit vollem Erfolge *nach Zahnextraktionen* und in Fällen von sehr *schmerzhafter Gingivitis* angewendet.

Zahnarzt Arthur Bornstein (Zahnärztliche Rundschau, Mai 1898) hat das Orthoform besonders beim *Exkavieren von Zähnen* gebraucht. Er brachte mit einem Wattebausch möglichst viel Orthoform auf den Boden der Höhle, legte eine Lage Zinnfolie darüber und verschloß nun mit einem Wattebausch; er konnte am nächsten Tage eine tatsächliche Herabminderung der Schmerzhaftigkeit konstatieren. Noch bessere Erfolge erzielte er bei dem *Wundschmerz nach Zahnextraktionen*, bei denen noch die antiseptische Wirkung des Orthoforms zur Geltung kommt.

Dauchez (Progrès Médical, 20. Mai 1899) empfiehlt bei *Caries dentium* gegen den Schmerz folgendes Medikament in

die Zahnhöhle zu bringen: Orthoform., Acid. carbol. ⩦ 1,0, Camphor., Chloralhydrat. ⩦ 4,0.

Zahnarzt Rotenberger (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1898, No. 38) wendet Orthoform mit bestem Erfolge an *bei heftigen Schmerzen infolge von freiliegenden, entzündeten Pulpen*, nach jeder Extraktion zur Beseitigung des *Nachschmerzes, bei Behandlung von Geschwüren, Verbrennungen, Zahnfleischverletzungen, zur Füllung von Wurzelkanälen* (Orthoform und Asbest), zum *Exkavieren bei sehr sensiblem Dentin.*

Dr. H. Boennecken (Prager medizinische Wochenschrift 1901, No. 37) schreibt: „Zur Herabsetzung des Schmerzgefühles *nach der Extraktion* leistet das Orthoform die besten Dienste."

Dr. Hildebrand (Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, No. 48) hat, um die *heftigen Schmerzen* zu mildern, die eine *bloßliegende Pulpa* verursachte, Orthoform in erwärmtem Alkohol gelöst, ein Wattebäuschchen mit der Lösung getränkt und dieses in die Höhle gebracht. Der Erfolg war ein überraschend guter, eine schmerzlos durchschlafene Nacht, schmerzloser Gebrauch der Zähne zwei Tage hindurch. Der dann sich wieder einstellende Schmerz wurde durch Erneuerung des durchtränkten Wattebausches wiederum rasch beseitigt.

Zahnarzt Limberger (Zahnärztliches Centralblatt 1908, No. 4) läßt seine Patienten nach *Zahnextraktionen* die Wunde tüchtig aussaugen und mit verdünnter essigsaurer Tonerdelösung ausspülen. „Durch Befolgung dieser Vorsichtsmaßregeln entstehen nur geringe Nachschmerzen und fast gar keine Schwellungen. Sollte trotz allen Saugens kein Blut aus der Wunde zu bringen sein, wie das bei blutarmen Personen häufig der Fall ist, so tupfe ich die *Alveole* mit einem in 10 prozentige alkoholische *Orthoformlösung* getauchten Wattebäuschchen aus, wodurch nach Verdunstung des Alkohols ein Orthoform-Niederschlag entsteht, welcher *eine Infektion* der Wunde *verhütet.* Zum Austupfen der Alveole lasse ich mir nachstehendes Rezept anfertigen:

Rp. Orthoform. 1,0
Alcohol. absol. 10,0
M. D. S. Orthoformalkohol."

Literaturauszug über Orthoform.

Einhorn und Heinz, Orthoform: ein Lokalanästhetikum für Wundschmerz, Brandwunden, Geschwüre usw. Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 34.

Neumayer, Über Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 44.

Klaussner, Über Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 46.

Boisseau, De l'orthoforme; son emploi en oculistique. Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux 1897, pag. 603—607.

Kallenberger, Über Orthoform. Inaugural-Dissertation, München 1897.

Lichtwitz et Sabrazès, L'orthoforme comme anesthésique et comme antiseptique. Bulletin Médical, novembre 1897, No. 94.

Tschernogoubov, Orthoforme pour injections sousCutanées. Semaine Médicale 1897, No. 16.

Hirschbruch, Orthoform. Berliner klinische Wochenschrift 1897, No. 51.

Boisseau, L'Orthoforme en laryngologie et en stomatologie. Gazette Hebdomadaire des Sciences Médicales de Bordeaux, janvier 1898, pag. 39—41.

Yonge, Treatment of painful ulcerations. British Medical Journal, 5. February 1898.

Kindler, Orthoform. Fortschritte der Medizin, April 1898, No. 7.

Bernoud et Garel, L'Orthoforme en laryngologie. Lyon Médical 1898, No. 13.

Kallenberger, Über Orthoform. Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 12.

Dreyfuß, Kombination von Infiltrationsanästhesie und Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift, 26. April 1898.

Noguès, L'Orthoforme dans les affections douloureuses de la vessie. Annales des Maladies des Organes Génitaux-Urinaires 1898, pag. 347—357.

Premaget, Orthoform bei Augenaffektionen. Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 9.

Gimestoux, Acide arsénieux et orthoforme dans le traitement du cancer épithélial. Semaine Médicale, avril 1898, No. 20.

Gerry et Tourecek, Emploi de l'orthoforme. Semaine Médicale, 13 avril 1898.

Bonnard, L'Orthoforme et le chlorhydrate d'orthoforme en art dentaire. L'Odontologie, 30 mai et 15 juin 1898.

Bornstein, Orthoform. Zahnärztliche Rundschau, Mai 1898, No. 306.

Lichtwitz, Traitement de la rhinite vaso-motrice (hydrorrhée nasale, fièvre des foins) par l'orthoforme. Le Bulletin Médical 1898, No. 7.

Loeb, Orthoform als Anästhetikum bei intramuskulären Injektionen. Monatshefte für praktische Dermatologie 1898, 27. Band.

Jessen, Orthoform. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1898, No. 10.

Blondel, L'Orthoforme en gynécologie. Revue de Thérapeutique, mai 1898, No. 10.

Manquat, Deux nouveaux anesthésiques locaux, l'orthoforme et la nirvanine. Bulletin Médical 1898, pag. 984.

Pozzi, L'Orthoforme en gynécologie. Le Scalpel, mai 1898, No. 46.

Mosse, Verhalten des Orthoforms im Organismus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, No. 26.

Mosse **Herzfeld** **Jastrowitz** **v. Leyden** **Goldscheider** **Fränkel** **Ehrlich**	Diskussion: Verhalten des Orthoforms im Organismus. Allgemeine medizinische Central-Zeitung, Juni 1898, No. 47.

Bezold, Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 26.

Gianelli, L'Ortoformio in ginecologia. Archivio Italiano di Ginecologia 1898, pag. 508–511.

Scheck, Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 26.

Fink, Orthoform in der Rhino-Laryngologie. Ärztliche Praxis 1898, No. 20.

Jessen, Orthoform. Jahresbericht der Poliklinik für Zahnkrankheiten, Straßburg 1898/99.

Korn, Orthoform bei Prurigo und bei Herpes zoster. Die ärztliche Praxis, Juli 1898, No. 13.

Hecker, Über Orthoform. Inaugural-Dissertation, Berlin, Juli 1898.

Bock, Beitrag zur Kenntnis des Orthoforms. Therapeutische Monatshefte 1898, pag. 413.

Rotenberger, Orthoform, „Orthoform neu" und Nirvanin. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1898, No. 35.

Klaussner, Über Orthoform und „Orthoform neu". Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 42.

Kassel, Über Orthoformemulsion. Therapeutische Monatshefte, Oktober 1898.

Heinzel, Über Orthoform. Wiener klinische Wochenschrift 1898, No. 48.

Wohlgemuth, Über Orthoform. Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, No. 44.

Hanszel, Orthoform. Wiener klinische Wochenschrift 1898, No. 49.

North, Orthoform as a local anaesthetic, analgesic and antiseptic. American Medical Compend, November 1898.

Maygrier u. Blondel, Zur Behandlung der Rhagaden der Brustwarze bei stillenden Frauen. Revue de Thérapeutique 1898, pag. 797.

Apfelstädt, Orthoform. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1898, No. 40.

Hildebrandt, Beitrag zur Orthoformanästhesie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, No. 48.

Löbisch, Orthoform. Encyklopädische Jahrbücher VIII, 1898.

Lipowski, Larynxerkrankungen. Therapeutische Monatshefte 1898, No. 12.

Denigès, Sur les orthoformes, caractères et différences. Bulletin de la Société de Pharmacologie de Bordeaux, décembre 1898.

Ducray, L'Orthoforme et ses indications en laryngologie. Inaugural-Dissertation, Lyon 1898.

ORTHOFORMIUM

(Literaturauszug)

Herzfeld, Verhalten des Orthoforms im Organismus. Allgemeine medizinische Central-Zeitung, Juni 1898, No. 47.

Teissère, Traitement des gerçures et crevasses du sein par l'orthoforme. Inaugural-Dissertation, Paris 1898.

Kionka, Über neuere Arzneimittel. Therapie der Gegenwart 1899, No. 1.

Holmes, The use of orthoform in surgery. The Woman's Medical Journal, January 1899, No. 1.

Johnson, Orthoform. The Woman's Medical Journal 1899, No. 1.

Maygrier, Treatment of fissure of the nipples. The Medical Press, 25. January 1899.

Danlos, Orthoform. La Presse Médicale, 14 janvier 1899.

Danlos, Injections de calomel additionées d'orthoforme à titre d'analgésique. Journal des Maladies Cutanées et Syphilitiques 60, 1899.

Epstein, Über Orthoform, bezw. „Orthoform neu" als Zusatz zu Quecksilberparaffin-Emulsionen. Dermatologisches Centralblatt, Febr. 1899, No. 5.

Göppert, Orthoform. Fortschritte der Medizin 1899, No. 35.

Göppert, Orthoform. Jahrbuch für Kinderheilkunde, N. F., Februar 1899, No. 49.

Asam, Erfahrungen mit Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1899, No. 8.

Cheatham, A note on Orthoform. The American Therapist, February 1899, No. 8.

Mailland, Accidents provoqués par l'orthoforme employé comme topique des plaies. Province Médicale 145, mars 1899, pag. 135.

Sims, Experience with Orthoform. Therapeutic Progress 1899, No. 3.

Dickenson, Orthoform in rectal affections. Therapeutic Progress 1899, No. 3.

Crisand, Clinical note on Orthoform. Therapeutic Progress 1899, No. 3.

v. Zander, Das Orthoform in der Laryngologie. Charité-Annalen, XXIII. Jahrgang, März 1899.

Freudenthal, Behandlung des Hustens und der Tuberkulose. Monatsschrift für Ohren-, Kehlkopf-, Nasen- und Rachenkrankheiten, 1899, No. 3.

Schröppe, Orthoform-Exanthem. Petersburger medizinische Wochenschrift, März 1899, No. 12.

Kindler, Weitere Mitteilungen über den Gebrauch von Orthoform. Fortschritte der Medizin, 22. März 1899, No. 7.

Miodowski, Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1899, No. 12.

Boisseau, Contribution à l'étude de l'orthoforme. Inaugural-Dissertation Bordeaux, 24. mars 1899.

Albertin, Intoxication par l'orthoforme employé comme topique dans le pansement des plaies. Lyon Médical, mai 1899.

Darier, De l'action analgésiante de l'orthoforme dans certaines affections oculaires. La Clinique Ophtalmologique, avril 1899, No. 8.

Brocq, De l'orthoforme en dermatologie. Journal des Praticiens 1899.

Dauchez, Progrès Médical, 20 mai 1899.

Brocq, Intolerance par l'orthoforme. Société Française de Dermatologie, Paris, avril 1899.

Brocq et Bessier, Eruptions orthoformiques. Société Française de Dermatologie, Paris, avril 1899.

Brocq et Thibierge, Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie 1899, No. 32.

Denigès, Prüfung des Orthoforms. Les Nouveaux Remèdes, 1899, pag. 400.

Wunderlich, Zur Anwendung von Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1899, No. 17, pag. 1298.

Gomberz, Über Versuche mit einigen neueren Mitteln. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1899, No. 6, pag. 256.

Kassel, Orthoform-Neu. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1899, No. 6.

Duzogier, L'Orthoforme. Journal de Médecine, juin 1899.

Soulier et **Guinard**, Contribution à l'étude pharmacodynamique de l'orthoforme. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie VI, 1899.

Bleuler, Orthoform. Neurologisches Centralblatt 1899, No. 14.

Wright, The prevention of hayfever. New York Medical Journal 1899, 6. May.

Ott, Orthoform. Medical Arena 1899, September.

Madden, Observation on Uterus Cancer treatment. Dublin Journal of Medical Science 1899, pag. 409.

Maire, Behandlung der Papilla fissurata. Zentralblatt für Gynäkologie, August 1899, No. 32.

Salzer, Orthoform bei Augenaffektionen. Die Ophthalmologische Klinik, September 1899, pag. 257.

Stubenrauch, **Klaußner**, **Goßmann**, **Krecke**, **Moritz** — Diskussion über Orthoform. Auszug: Münchener medizinische Wochenschrift 1899, No. 28 u. 29, Seite 1254.

Whien, Des éruptions dues à l'orthoforme. Bulletin de l'Hôpital François de Tunis 1899, pag. 243.

Mirabeau, Orthoform. Zentralblatt für Gynäkologie 1899, No. 11 and Monatsschrift für Geburtshilfe 1899, Bd. 9.

Decker, Dermatitis following the use of orthoform. New York Medical Journal 1899, pag. 780.

Sauer, Orthoform-Idiosynkrasie? New Yorker medizinische Monatsschrift 1899, No. 12.

Bardet, Note sur les modes d'administration de l'Orthoforme et sur quelques applications. Bulletin Général de Thérapeutique, février 1900.

Blondel, Traitement des crevasses du mamelon par l'orthoforme. Société de Thérapeutique, février 1900.

Dejace, Orthoforme. Le Scalpel, juillet 1900, No. 5.

Luxenburger, Experimentelles und Klinisches über Orthoform. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 2 u. 3.

Sprague, Orthoform facts. The American Therapist, September 1900, No. 3.

Thelberg, Treatment of anal Chancroids. New York Medical Journal 1900, 26. May.

Norbury, Orthoform in the treatment of epithelioma. Medical Fortnightly 1900, 26. March.

Hélouin, L'Orthoforme. Bulletin des Sciences Pharmacologiques, novembre 1900, No. 11.

Friedländer, Orthoformvergiftung. Therapeutische Monatshefte, Dezember 1900.

Ruhemann, Ein Fall von Orthoformvergiftung. Therapeutische Monatshefte, Dezember 1900.

Lang, Erfahrungen mit Orthoform und Nirvanin. Zahnärztliche Rundschau 1900, pag. 6359—6360.

Pilque, L'Orthoforme. La Presse Médicale 1900, pag. 204—205.

Vacek, Sur l'orthoforme. Časopis Lekařův Českých, Prag, 1900, pag. 154.

Villa, Contribution à l'étude expérimentale et clinique de l'orthoforme. Inaugural-Dissertation, Lyon 1900.

Villa, A propos des accidents produits par l'orthoforme. Echo Médical de Lyon 1900, pag. 161—171.

Vogt, Traitement de la période éruptive du zona par les applications d'orthoforme. Bulletin Général de Thérapeutique 1900, pag. 576.

Garnault, Traitement de la tuberculose par la viande crue et par les injections intratrachéales d'orthoforme. Bulletin de la Société de Thérapeutique, janvier 1901.

Heineck, Newer local anesthetics. Holocain, Nirvanin, Orthoform. The Bacillus, January 1901.

Brewster, A review of some of the modern medicinal preparations used in dentistry. Items of Interest, January 1901, No. 1.

Spieß, Ein neuer Gesichtspunkt in der Behandlung des Keuchhustens. Münchener medizinische Wochenschrift, April 1901, No. 15.

Spieß, Ein neuer Gesichtspunkt in der Behandlung des frischen Schnupfens. Archiv für Laryngologie 1901, 12. Bd. 1. Heft.

Colleville, *Sur un cas de névralgie sacro-lombaire traité par des* injections épidurales de gaïacol orthoformé. Union Médical du Nord-Est, 30 mai 1901.

Graul, Über Nebenwirkungen des Orthoforms. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 24.

Friedrich, Sammelreferat über neuere Arbeiten aus dem Gebiete der Nasen- und Kehlkopfkrankheiten. Fortschritte der Medizin, September 1901, No. 25.

Siebourg, Beitrag zur Behandlung des Pruritus vulvae. Zentralblatt für Gynäkologie 1901, No. 26.

Homberger, Über Orthoform. Therapeutische Monatshefte, Oktober 1901.

Boennecken, *Prager* medizinische Wochenschrift 1901, No. 37.

Memmi, L'ortoformio per la diagnosi dell'ulcera gastrica. Riforma Medica, anno XVII., No. 112—116.

Dubreuilh, Des éruptions orthoformiques. La Presse Médicale, 18 mai 1901, No. 40.

Holger-Mygind, Lehrbuch der Krankheiten der oberen Luftwege 1901.

Bouveyron-Séraud, Orthoform innerlich. Semaine Médicale 1901, No. 50.

Horn, Ein Fall von mit Menthol-Orthoform-Emulsion behandeltem Pharynx. New Yorker medizinische Monatsschrift 1901, pag. 134.

Solis Cohen, Orthoform Lozenges to mitigate odynophagia. American Medicine, November 1901.

Odenthal, Schädliche Wirkung des Orthoforms. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1901, pag. 1623.

Heryng, Zur Anwendung des Orthoforms. Gazeta Lekarska 1901, No. 39.

v. Tóvölgyi, Über die Behandlung der Kehlkopftuberkulose, mit Rücksicht auf die neueren Heilmittel. Therapie der Gegenwart, März 1902.

([illegible])

Malenowski, Ein Fall von Orthoformvergiftung. Gazeta Lekarska 1901, No. 48.

Friedländer, Entgegnung auf den Artikel von Homberger. Therapeutische Monatshefte, November 1901.

Haug, Orthoform gegen die Schmerzen bei Furunkeln des Meatus auditorius. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1901, No. 12.

Homberger, Schlußbemerkung über Orthoform. Therapeutische Monatshefte, Februar 1902.

Bowen, Orthoform eruptions. Boston Medical and Surgical Journal, 20. March 1902.

Spieß, Die Heilwirkung der Anästhetika. Zentralblatt für innere Medizin, März 1902, No. 9.

Veis, Ein Beitrag zum Verlaufe von Larynxtuberkulose in der Gravidität. Monatsschrift für Ohrenheilkunde 1902, No. 4.

Freytag, Über Kehlkopftuberkulose. Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 19.

Wassermann, Über Nebenwirkungen des Orthoforms und ihre bisher ungeklärte Ätiologie. Von Leyden-Festschrift II., 1902, pag. 317.

Dalché, Les leucorrhées virginales et leur traitement. Gazette Médicale Belge, 10 juillet 1902, No. 41.

Czaplicki, Orthoform. Przeglad Lekarski, Krakau 1902, pag. 305–306.

Gardner and Wilson, Clinical report of some genito-urinary cases. Buffalo Medical Journal, July, 1902.

Scholenkamp, Zur Frage der schädlichen Nebenwirkungen des Orthoforms. Reichs-Medizinal-Anzeiger, 1. August 1902, No. 16.

Murdoch, Orthoform in the diagnosis of gastric ulcer. New York Medical Journal, 29. November 1902, No. 22.

Plesch, A Tüdővész és Tüneti Kezelése. Budapest 1902, pag. 41.

Aveline, Contribution à l'étude de l'Orthoforme. Monographie, Paris 1902.

Luntz, Zur Behandlung der Fissuren des Anus. St. Petersburger medizinische Gesellschaft. (Ref.: Ärztliche Rundschau 1903, No. 25.)

Dumont, Handbuch der allgemeinen und lokalen Anästhesie. Berlin und Wien 1903, pag. 230.

Cohn, Tuberculosis of the larynx. Occidental Medical Times September, 1903.

Mayer und Thiesen, Discussion of a paper "The early appearances, diagnosis and treatment of tuberculosis of the upper air passages" by Chappell. Journal of the American Medical Association, 21. February 1903.

Allen, The treatment of cancer by caustic paste. New York Medical Record, December 1903.

Tuleski, Action anesthésique de l'Orthoforme dans le traitement par l'injection iodée de l'hydrocèle. Ref. Le Scalpel 1903, No. 21.

Bardet, Les intoxications par l'orthoforme; le meilleur mode de prescription de l'Orthoforme. Bulletin de la Société de Thérapeutique 1904, No. 9.

Murdoch, Further remarks on Orthoform in the diagnosis of gastric ulcer. The Medical News 1904, No. 15.

Tolnai, Einige pulverförmige Antiseptika. Budapesti Orvosi Ujság 1905, No. 11.

Baumgarten, Therapeutische Erfahrungen auf dem Gebiete der Rhino-,

Laryngologie: Orthoform und Anaesthesin. Budapesti Orvosi Ujság 1905, No. 11.

Saxtorph-Stein, Behandlung der Larynxtuberkulose. Ref.: Deutsche Medizinal-Zeitung 1906, No. 24.

Schröder, Diagnose und Behandlung des chronischen Magengeschwürs. Lancet Clinic, 15. December 1906.

Hoffmann, Daueranästhesie im tuberkulösen Kehlkopf. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 14.

Limburger, Über Lokalanästhesie. Zahnärztliches Centralblatt 1908, No. 4.

Oxaphor

(Oxycamphora soluta 50 %)

(50%ige alkoholische Lösung des Oxykampfers).

$$C_8H_{14} < \begin{matrix} CHOH \\ | \\ CO \end{matrix}$$

Oxykampfer ist ein Derivat des Kampfers, in welchem ein Wasserstoffatom durch die Hydroxylgruppe ersetzt ist. Er wurde von O. Manasse dargestellt und von Heinz pharmakologisch untersucht. Dieser erkannte die große therapeutische Wichtigkeit des Oxykampfers, der wider Erwarten keine erregende, sondern nur eine speziell die Erregbarkeit des Atemzentrums herabsetzende Wirkung zeigte. Heinz konnte auf Grund seiner Tierexperimente erwarten, daß die neue Verbindung sich bei allen Formen von Dyspnoe nützlich erweisen würde, bei denen bis dahin dem Arzte im wesentlichen nur die Opiate (Morphium, Kodein) zur Verfügung standen, also Mittel, von denen der moderne Arzt nur im Notfall einen länger dauernden Gebrauch macht. Diese Hoffnungen sind, wie die Veröffentlichungen hervorragender Kliniker über Oxaphor erkennen lassen, vollständig erfüllt worden.

Darstellung. Der Oxykampfer wird erhalten durch Reduktion des Kampferchinons = $C_8H_{14}(CO)_2$ mittels Zinkstaub und Säuren. Der Reduktionsflüssigkeit wird der gebildete Oxykampfer durch Extraktionsmittel entzogen und durch Destillation mit Wasserdampf gereinigt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Oxaphor ist eine wasserhelle, farblose Flüssigkeit. Ihr Gehalt an Oxykampfer wird in der Weise bestimmt, daß man eine gewogene Menge der Lösung bei gewöhnlicher Temperatur verdunstet und den Rückstand wiegt, nachdem er im Vakuum über Schwefelsäure getrocknet worden ist.

Oxykampfer bildet kleine, feste, weiße Kristalle von eigentümlichem Geruch. Sie sind löslich in 50 Teilen kaltem, leichter löslich in heißem Wasser, sehr leicht löslich in Weingeist, Äther und Benzol. Die Lösungen reagieren neutral. Vollständig reiner Oxykampfer schmilzt bei 203—205°. Unter dem Einfluß von Licht und Luft nimmt der Oxykampfer Feuchtigkeit auf und zersetzt sich, indem er sich in eine zähschleimige, klebrige,

gelblichweiße Masse verwandelt. Das Präparat wird deswegen in 50%iger alkoholischer Lösung unter dem Namen Oxaphor in den Handel gebracht, die unbegrenzt haltbar ist.

Prüfung. In Weingeist und Benzol soll Oxykampfer vollständig klar löslich sein.

Wird 1 g Oxykampfer mit 10 ccm salpetersäurehaltigem Wasser geschüttelt und filtriert, so soll das Filtrat weder durch Silbernitrat- noch durch Baryumnitratlösung verändert werden.

1 g Oxykampfer in 10 ccm Weingeist gelöst und mit 1 ccm 7%iger Salzsäure vermischt, darf, nach Gutzeit geprüft, in 2 Stunden keine Arsenreaktion geben. Auf Platinblech verbrannt darf 0,1 g Oxykampfer keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Beim gesunden Menschen wird durch Oxykampfer selbst in sehr hohen Dosen (10 g) die Herzaktion in keiner Weise beeinflußt. Pulsfrequenz und Blutdruck bleiben genau so wie vor der Darreichung. Auch die Frequenz der Atemzüge bleibt beim Gesunden die gleiche wie vorher, doch kann nach dem Einnehmen von Oxykampfer resp. Oxaphor der Atem freiwillig länger angehalten werden als vorher. Dagegen sinkt bei jeder dyspnoischen Atmung, gleichviel wodurch sie veranlaßt ist, schon wenige Minuten nach dem Einnehmen des Mittels die Zahl der Atemzüge erheblich herab. Ebenso werden Asthmaanfälle meist durch Oxaphor kupiert.

Indikationen. Oxaphor wird angewandt bei zirkulatorischer wie respiratorischer Dyspnoe, bei Asthma nervosum, bei Atemnot auf urämischer Grundlage, bei Emphysem und Bronchitis, ferner bei organischen Herzfehlern mit Kompensationsstörungen und Stauungserscheinungen und in Fällen von vorgeschrittener Lungenschwindsucht.

Dosierung. Als Einzeldosis empfiehlt es sich, Oxaphor in Mengen von 40—60 Tropfen (= 2—3 g Oxaphor) auf einen Löffel Wasser zu geben. Den für manchen Patienten etwas unangenehmen Geschmack behebt man durch Nachtrinkenlassen von Wasser.

Am günstigsten für eine rasche und energische Wirkung ist es, wenn das Mittel bei nüchternem Magen und in nicht zu kleinen Dosen genommen wird.

Die gewöhnliche Tagesdosis beträgt 3—4 g, die größte Tagesdosis 8 g Oxaphor.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Oxaphor . . . . 10.0 Spirit. vini . . 20.0 Succ. Liquirit. 10.0 Aqu. dest. ad . . 150.0 MDS. 3mal täglich 1 Eßlöffel voll zu nehmen (Ehrlich, Rumpel).		Rp. (5) Oxaphor. . . . . 6.0 Aqu. Menthae piperit. . . 150.0 Cognac . . . . 12.0 Sir. Aurant. cort. . 30.0 MDS. Gut umgeschüttelt 3–6mal tägl. 1 Eßlöffel voll zu nehmen.	Respiratorische u. zirkulatorische Dyspnoe, Asthma nervosum, Atemnot auf urämischer Grundlage, Emphysem, Bronchitis, Pertussis, organische Herzfehler mit Kompensationsstörungen und Stauungserscheinungen, vorgeschrittene Lungenschwindsucht
Rp. (2) Oxaphor . . . 10.0 Spirit. vini . . . 20.0 Sir. Aurant. cort. . 20.0 Aqu. dest. ad . . . 150.0 MDS. 3mal täglich 1 Eßlöffel voll zu nehmen (Ehrlich, Rumpel).	Respiratorische u. zirkulatorische Dyspnoe, Asthma nervosum, Atemnot auf urämischer Grundlage, Emphysem, Bronchitis, Pertussis, organische Herzfehler mit Kompensationsstörungen und Stauungserscheinungen, vorgeschrittene Lungenschwindsucht	Rp. (6) Oxaphor. . . . . 6.0 Vini Xerens. . . 30.0 Aq. dest. ad . . . 100.0 MDS. Abends einen Eßlöffel voll zu nehmen, event. nach ½ Stunde einen zweiten und während der Nacht einen dritten Löffel.	
Rp. (3) Oxaphor. . . . 10.0 Aqu. amygdal. amar. 5.0 Spirit. vini . . 20.0 Aqu. dest. ad . . 150.0 MDS. 3mal täglich 2 Eßlöffel voll zu nehmen (Rumpel).		Rp. (7) Oxaphor . . . . . 10.0 Aqu. amygdal. amar. 3.0 Spirit. vini Gallici . . 40.0 Aqu. dest. ad . . 150.0 MDS. 3mal täglich 1 Eßlöffel voll zu nehmen, gr. über [illegible] ([illegible]).	
Rp. (4) Oxaphor. . . . . 10.0 Vini hungarici . . 60.0 Sir. simpl. . . . . 20.0 Aqu. dest. ad. . 150.0 MDS. 3mal täglich 2 Eßlöffel voll zu nehmen (Rumpel).			

Klinisches.

Dr. A. Ehrlich (Zentralblatt für die gesamte Therapie 1899, Heft 1 und 2) berichtet über Oxykampfer (Oxaphor) als *Antidyspnoikum und Sedativum* (aus der medizinischen Abteilung des Primararztes Dr. Pal in Wien): „Auf Pulsfrequenz und Temperatur hat der Oxykampfer niemals eine Einwirkung. Im ganzen wurden unsere Versuche an 32 Fällen verschiedener Art ausgeführt, und wir haben keinen Fall darunter gesehen, bei dem die Wirkung des Mittels ganz ausgeblieben wäre. Oxaphor hat sich sonach in unseren Fällen als ein spezifisch auf die Atmung wirksames, wenn auch nicht immer gleichmäßig wirkendes Mittel erwiesen. Es kamen wohl unter den zahlreichen Fällen auch einzelne zur Beobachtung, bei denen der Erfolg nur ein vorübergehender oder mäßiger war, allein in der überwiegend größeren Zahl war derselbe sehr befriedigend, und immer war eine subjektive Erleichterung bei

den Patienten zu konstatieren. In einzelnen Beobachtungen war die Wirkung eine nachhaltige. Die besten Erfolge verzeichneten wir in den Fällen von *Lungenerkrankungen und zwar bei Tuberkulösen*, jedoch auch *bei zirkulatorischer Dyspnoe* hatten wir eine auffallende Verminderung der Respirationsfrequenz erreicht; so sahen wir z. B. in einem Falle die Zahl der Atemzüge binnen einer Stunde von 56 auf 23 sinken. Ganz besonders bemerkenswert erscheint uns vor allem die mit dem Schwinden der objektiven *Dyspnoe* einhergehende Euphorie, welche in vielen der Fälle die Veranlassung war, daß das Mittel von den Kranken stets neuerlich verlangt wurde. Bei manchen wurde Oxaphor direkt als Hypnotikum begehrt. Nach alledem ist Oxaphor als ein Sedativum zu bezeichnen mit spezifischer Wirkung auf das Atmungszentrum. Was die Einzelgaben betrifft, so wollen wir schließlich nochmals hervorheben, daß die Dosis unter 2 g meist effektlos ist, daß dieselbe durchschnittlich 2—4 g beträgt, und daß wir in unseren Versuchen über Tagesgaben von 6 g nicht hinausgegangen sind, weil wir dazu keine Veranlassung hatten. Unangenehme Nebenwirkungen haben wir bei unseren Fällen nicht beobachtet."

Geheimrat Prof. Dr. Ewald betonte auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Frankfurt 1896 die ausgezeichnete Wirkung des Oxaphors, namentlich bei *zirkulatorischer Dyspnoe.*

Rich. Jacobson (Berliner klinische Wochenschrift 1899, No. 16) berichtet aus der medizinischen Klinik des Geh. Rat Prof. Dr. Senator bei 18 Patienten angestellten Versuche mit Oxykampfer resp. Oxaphor. Sie erstreckten sich auf *Dyspnoe* aus folgenden Ursachen: *Lungenkrankheiten, Herzkrankheiten, Nierenkrankheiten.* „Wenn wir die Resultate unserer 18 Beobachtungen mit Oxaphor zusammenfassen, so sehen wir, daß in der ersten Gruppe, welche 9 Fälle von Lungenkrankheiten umfaßt, nur ein Fall ohne Erfolg blieb, ein Fall zeigte zeitweiligen Erfolg, sieben andere, darunter schwere Fälle, zeigten ein durchaus befriedigendes Resultat. In der Gruppe der Herzkrankheiten wurde bei fünf Fällen ein zufriedenstellender Erfolg erzielt, nur in einem Falle hat die Wirkung des Oxaphors versagt. In der dritten Gruppe, welche vier Fälle von Nierenkrankheiten umfaßt, war bei allen Fällen ein symptomatischer Erfolg zu konstatieren. — Wir können

noch hinzufügen, daß Herr Geh. Rat Senator bisher bei vier Patienten der Privatpraxis, nämlich zwei *Fällen chronischer Nephritis mit Asthma*, einem Fall von *Angina pectoris*, einem Fall von *Emphysem*, ebenfalls eine recht befriedigende Wirkung auf die Atemnot beobachtet hat."

Dr. L. v. Kétly (Therapie der Gegenwart, 1900, Heft 8) schreibt aus der medizinischen Universitätsklinik Budapest (Direktor Professor v. Kétly) über die dort gemachten Erfahrungen mit Oxaphor 10,0, Spir. vini rectif. 20,0, Succ. Liquir. 10,0, Aqua dest. 150,0, 3mal täglich einen Eßlöffel voll. Es bewährte sich am besten gegen *Dyspnoe bei Herz- und Nierenaffektionen*, wo die Dyspnoe gewöhnlich schon am ersten oder zweiten Tage gänzlich aufhörte oder sich wesentlich verminderte. Das Präparat erwies sich als unschädlich.

Priv.-Doz. Dr. Neumayer (Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 11) hat das Oxaphor in der medizinischen Universitätsklinik München (Prof. Dr. Moritz) an über 50 Fällen geprüft und schreibt über die Resultate: „Wenn wir die angeführten Krankheitsfälle überblicken, so finden wir, daß bei einem großen Teile derselben in der Tat ein ausgesprochener Einfluß auf die Atmung zu verzeichnen ist. Wir sehen bei den Patienten, die teils infolge von *Zirkulationsstörungen*, teils infolge von *Lungenerkrankungen* an *Dyspnoe* litten und welche sämtlich vor der Darreichung von Oxaphor mitunter eine beträchtliche Beschleunigung der Atmung zeigten, innerhalb weniger Minuten nach Aufnahme des Mittels eine vollkommene Beruhigung der Atmung eintreten. Wir sehen die vorher gesteigerte Zahl der Atemzüge auf eine Frequenz heruntersinken, welche als vollkommen normal zu bezeichnen ist. Die Atemzüge, welche vorher oberflächlich waren, werden tief und reihen sich in regelmäßiger Folge aneinander. Weder in der Phase der Inspiration noch auch der Exspiration ist irgendeine Abweichung vom normalen Atmungstypus zu erkennen."

Dr. Franz Meyer (Deutsche Ärzte-Zeitung, März 1900, Heft 5) berichtet über die klinischen, mit Oxaphor im städtischen Krankenhause am Urban zu Berlin (Prof. Dr. Stadelmann) gemachten Erfahrungen. Die Beobachtungen erstreckten sich auf *34 Fälle mit Dyspnoe, 10 Phthisis pulm., 5 Emphysema*

pulm., 1 Pneumonia crouposa, 1 Lungenembolie und Infarkt, 3 Pericarditis exsudativa, 5 Vitium cordis, 1 Myocarditis, 5 Nephritis chronica mit Cheyne-Stokeschem Typus; das Mittel wurde nach folgender Vorschrift verordnet: Oxaphor 10,0, Vin. Xerense 50,0, Sir. simpl. 20,0, Aqua dest. 150,0. Vor dem Gebrauch muß diese Mixtur umgeschüttelt werden. Die Einzeldosis betrug in der Regel 0,5, manchmal 1,0 g. Die Tagesdosis 2,0 höchstens 4,0 g. Sein Urteil über das Oxaphor faßt er in folgenden Worten zusammen: „Da nun der Oxykampfer nach den Erfahrungen anderer Ärzte sowohl, wie nach unseren eigenen in vielen Fällen von Dyspnoe zweifellos sehr gute Dienste leistet, ferner in der angewandten Dosis (0,5—1,0 g pro dosi, 2,0—4,0 g pro die) ungefährlich erscheint, da sich das Mittel außerdem vor den Morphiumpräparaten durch das Fehlen der denselben anhaftenden charakteristischen Nebenwirkungen auszeichnet, so kann man, wie ich glaube, in allen Fällen von Dyspnoe Oxykampfer resp. Oxaphor zur versuchsweisen Anwendung empfehlen."

Prof. Dr. J. O. Hirschfelder (Occidental Medical Times 1900, No. 12, pag. 377) sagte in einem Vortrage: „Unter allen diesen Mitteln (Opium, Stramonium, Belladonna usw.) gibt es keins, dessen Wirksamkeit sich so auf das Atmungszentrum beschränkt, ohne zugleich das vasomotorische Zentrum und das Gehirn im allgemeinen zu beeinflussen, wie dies beim Oxaphor der Fall ist. Die Hoffnungen, die man nach dem Ergebnis des Tierexperimentes auf das Oxaphor setzte, sind durch die klinischen Beobachtungen vollkommen erfüllt worden. In den meisten Fällen von *Asthma, von Dyspnoe infolge von Lungen- und Herzaffektionen* wirkt Oxaphor ebenso energisch wie Morphium und auch ebenso schnell. Ich habe einen Asthmaanfall zehn Minuten nach Einnahme von 1,6 g Oxaphor entschieden nachlassen und in kurzer Zeit ganz verschwinden sehen."

Dr. M. Schreiner (Therapeutische Monatshefte 1903, Heft 5, 6 und 7) berichtet aus der pädiatrischen Universitätspoliklinik in München über Behandlung des *Keuchhustens* mit Oxaphor. Er stellt fest, daß Oxaphor die Zahl und Intensität der einzelnen Anfälle, sowie das begleitende Erbrechen sehr wirksam bekämpft. Sein Urteil über die Verwendbarkeit des Oxykampfers bei Keuchhusten faßt er dahin zusammen: „Zahl und In-

tensität der einzelnen Anfälle werden bei den meisten Patienten prompt herabgedrückt. Der Verlauf der Krankheit erfährt eine bemerkenswerte Abkürzung. — Das Mittel wird zwar im allgemeinen nicht gern, jedoch meistens ohne besonderen Widerwillen genommen und gut vertragen. In der Form der alkoholischen Lösung (Oxaphor) verursacht es nicht nur keine Magensymptome, sondern es besserte sogar in einzelnen Fällen während der Behandlung den vorher daniederliegenden Appetit zusehends. Wegen seiner Unschädlichkeit *für das Herz ist Oxaphor besonders bei schweren Komplikationen (Bronchopneumonie, kroupöse Pneumonie) zu empfehlen.* Als Einzelgabe verwendeten wir dreimal täglich bis dreistündlich 1,0—3,0 Dezigramm Oxykampfer resp. die doppelte Dosis an Oxaphor pro Lebensjahr. Eine weitere Steigerung der Einzeldosen, die ohne Bedenken erfolgen könnte, würde wahrscheinlich noch erheblich günstigere Resultate zeitigen."

Dr. Rumpel (Neues Allgemeines Krankenhaus, Hamburg) gibt seine Erfahrungen mit Oxaphor bekannt:

„I. 5 Fälle von *organischen Herzfehlern mit Kompensationsstörungen und Stauungserscheinungen,* meist Schwerkranke im letzten Stadium. Digitalis und Exzitantien dauernd erforderlich. Zur Abwechslung wird Oxaphor gereicht: Guter subjektiver Erfolg; Beklemmungsgefühl und Unruhe entschieden — wenn auch vorübergehend — geringer.

II. 6 Fälle von *Emphysem und Bronchitis,* zum Teil mit Herzschwäche und Stauungserscheinungen. Selbst in den schweren Fällen wird das Mittel mit gutem Erfolg gegeben: Die Atmung wird ruhiger, die Herzaktion gleichzeitig kräftiger.

III. 4 Fälle von *vorgeschrittener Lungenschwindsucht.* Bei Fällen von *quälender Atemnot und Todesangst* wiederholt wesentliche Erleichterung, einigemal ausgesprochene Euphorie und Schlaf.

Unangenehme Nebenwirkungen wurden selbst bei wochenlanger Anwendung des Mittels in keinem Falle beobachtet."

Dr. Rich. Fuchs (Heilmittel-Revue 1905, No. 3) verordnete Oxaphor in Dosen von 0,5 g täglich 4—6 mal *in verschiedenen Fällen von Atemnot* und zeigt am Bilde seiner Kranken-Geschichten, daß Oxaphor in der Tat ein vorzügliches Antidyspnoikum ist. Es bewährte sich in fast allen Fällen, waren dieselben nun *respiratorischer, zirkulatorischer, nervöser oder*

urämischer Natur. Da es weder die Herztätigkeit noch den Blutdruck beeinflußt, so kann es auch bei *Fettherz, bei Emphysem und Bronchitis*, alter Leute und Kinder, ohne Bedenken verordnet werden. Nebenwirkungen oder Angewöhnung an das Mittel tritt nicht auf.

Prof. Dr. Edlefsen (Therapeutische Rundschau 1908, No. 40) ist ein großer Anhänger der Kampfertherapie, wo es gilt, mit ihrer Hilfe eine Kräftigung des Herzmuskels herbeizuführen, sowohl bei chronischen Erkrankungen, als auch akut entstandener Herzschwäche. Er gibt in seiner Arbeit einen Überblick über seine Erfahrungen mit Kampfer an Hunderten von Fällen und bespricht dann Oxaphor, das er in den letzten Jahren ebenfalls häufig und mit gleich günstigem Erfolge verordnete, wobei er die absolute Unschädlichkeit des Mittels betont. Edlefsen führt 2 Fälle aus der Reihe seiner Beobachtungen auf. Der erste betrifft einen 58jährigen Patienten, der an chronischer *Myokarditis infolge von Arteriosklerose* litt. Die in den letzten Lebenswochen Tag und Nacht auftretenden *stenokardischen Anfälle* waren äußerst qualvoll und wurden durch die gebräuchlichen Mittel kaum bemerkbar beeinflußt. Bei dreistündlicher Darreichung von Oxaphor wurde die Zahl der Anfälle bedeutend vermindert, und ihre Form wesentlich leichter. Die Wirkung war eine sehr befriedigende.

Der zweite Fall aus einer Reihe von vielen betraf eine 41jährige, sehr korpulente Frau, die bei jedem Gang auf der Straße in *beängstigender Weise kurzatmig wurde und in Schweiß geriet*, so daß sie Wege, die weiter als 5 bis höchstens 10 Minuten waren, nicht zurücklegen konnte. Nach Darreichung von 1 Eßlöffel Oxaphormixtur vor dem Ausgehen wurde es der Kranken ermöglicht, ihre Wege bis zu einer halben Stunde und darüber auszudehnen, ohne irgendeine beunruhigende Erscheinung während des Gehens zu beobachten. Das Oxaphor erwies sich also auch hier als sehr angebracht und völlig unschädlich.

Dr. Eugen Rehfisch (Therapeutische Rundschau 1908, No. 45) stellt seine praktischen Erfahrungen über die medikamentöse Behandlung Herzkranker zusammen. Er behandelt in seiner Arbeit die spezifisch wirksamen Digitalis- und Strophantuspräparate, die Brom- und Jod-Therapie, das Theozin, Koffein u. a. und geht mit folgendem auf die Anwendung

des Kampfers über: „Bei dieser Gelegenheit möchte ich noch kurz die Bedeutung des Oxaphors, es ist dies eine 50 %ige alkoholische Lösung des Oxykampfers, hervorheben. Sowohl bei chronischer, als auch im besonderen bei der akuten *Endo- und Myokarditis* kann es zu starken dyspnoischen Zuständen kommen. Da, wo wir aus irgendwelchen Motiven kein Morphium geben möchten, hat sich Oxaphor gut bewährt. Es setzt die Erregung des Atmungszentrums herab, vertieft jede einzelne Atmung ganz wesentlich und vermindert aus diesem Grunde die Respirationsfrequenz. Daß hierdurch dem Herzen wesentlich geholfen wird, ist ohne weiteres einleuchtend. Man verschreibt dieses Kampferpräparat am besten in Lösung mit der Beigabe irgendeiner geringen Quantität eines Weines (Oxaphor 6, Vin. Xerens. 20, Aq. dest. ad 100). Im Verlaufe eines Abends läßt man zwei Eßlöffel und, falls die Dyspnoe in der Nacht fortdauert, noch einen dritten nehmen. Da jedoch leicht eine Gewöhnung an das Mittel eintritt, so kann man es selten mehr als an zwei Tagen hintereinander geben."

Literaturauszug über Oxaphor.

Heinz, Über Oxykampfer. Verhandlungen der Naturforscherversammlung 1896, Frankfurt a. M.

Heinz u. Manasse, Oxykampfer, ein Antidyspnoikum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 27.

Loebisch, Encyklopädische Jahrbücher 1898, Vol. VIII.

Ehrlich, Oxykampfer (Oxaphor) als Antidyspnoikum und Sedativum. Zentralblatt für die gesamte Therapie 1899, Heft 1 u. 2.

Jacobson, Klinische Beobachtungen über die antidyspnoische Wirkung des Oxykampfers (Oxaphor). Berliner klinische Wochenschrift 1899, No. 36.

Neumayer, Über Oxykampfer. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 11.

Meyer, Klinische Erfahrungen mit Oxykampfer (Oxaphor). Deutsche Ärzte-Zeitung, März 1900, Heft 5.

v. Kétly, Oxykampfer. Therapie der Gegenwart 1900, No. 8.

Hirschfelder, Oxycamphor, a new campher preparation in the treatment of asthma. Occidental Medical Times 1900, No. 12, pag. 377.

Schreiner, Über den heutigen Stand der Keuchhustenbehandlung und über neuere Erfahrungen mit Oxaphor. Therapeutische Monatshefte 1903, No. 5, 6 u. 7.

Fuchs, Über Oxaphor. Heilmittel-Revue 1905, No. 3.

Edlefsen, Über die Anwendung des Kampfers und Oxykampfers. Therapeutische Rundschau 1908, No. 40.

Rehfisch, Praktische Erfahrungen über die medikamentöse Behandlung Herzkranker. Therapeutische Rundschau 1908, No. 45.

Pegnin

(Milchzucker-Labferment).

Seit Jahren glaubte man, die Hauptunterschiede in den Leistungen der Frauenmilch und der Kuhmilch in bezug auf ihre Bekömmlichkeit und Ausnützung durch die Verschiedenartigkeit hinsichtlich der chemischen und physikalischen Beschaffenheit der beiden Milcharten erklären zu müssen. In neuerer Zeit wurde auch die Ansicht laut, daß die bei der Kuhmilch wegen ihres Bakteriengehalts vielfach angewandte, intensive Sterilisation die Eiweißkörper der Milch verändere und dieselben somit für die rationelle Ernährung ungeeigneter mache. Man versuchte also die schwere Verdaulichkeit der Kuhmilch im Gegensatz zur leichten Verdaulichkeit der Frauenmilch auf die verschiedenste Art und Weise zu erklären, legte aber merkwürdigerweise der Tatsache, daß die Kuhmilch in ganz anderer Weise als die Frauenmilch im Magen gerinnt, keine besondere Bedeutung bei. Den Umstand, daß die Kuhmilch sofort im Magen in dicken Klumpen gerinnt, während die Frauenmilch ganz allmählich die zur Gerinnung notwendige neutrale resp. saure Reaktion erreicht und auch dann nur feinflockig gerinnt, findet man als störendes Element für das normale chemische und mechanische Funktionieren des Magens kaum irgendwo betont, während doch gerade die geringe anatomische und funktionelle Entwicklung des Säuglingsmagens ihn schon gegen leichtere Störungen empfindlich macht. Daß aber grobe Eiweißgerinnsel den gesunden und noch vielmehr den kranken Magen mechanisch reizen und der Verdauung den größten Widerstand entgegensetzen, wird von niemandem bestritten.

Diese Betrachtungen veranlaßten Dr. Freiherrn v. Dungern, die alte, 1869 schon von Biedert angeschnittene, aber wieder aufgegebene Frage der Bedeutung der Labgerinnung für die Verdaulichkeit der Kuhmilch nochmals aufzunehmen. Die praktische Ausführung der Idee Biederts scheiterte seinerzeit jedenfalls daran, daß man nicht imstande war, ein absolut unschädliches, keimfreies Labpräparat herzustellen, welches die

Kuhmilch zur feinflockigen Gerinnung hätte bringen und der Milch ohne Schaden für das Kind hätte zugesetzt werden können.

Erst in neuester Zeit gelang es den eifrigen Bemühungen Dr. Freiherrn von Dungerns, ein Labpräparat zu finden, welches allen Anforderungen in bezug auf Keimfreiheit und Unschädlichkeit entsprach und die Fähigkeit besaß, die Kuhmilch auf die allereinfachste Methode für den kranken und gesunden Säugling, sowie für ältere Kinder und Erwachsene leicht verdaulich zu machen.

Dieses Labpräparat wurde von Dr. Freiherrn von Dungern unter dem Namen Pegnin in die Praxis eingeführt und hat sich nach den Erfahrungen bedeutender Kliniker und Kinderärzte glänzend in der Ernährungstherapie bewährt.

Das Dr. Freiherr von Dungernsche Verfahren, die Kuhmilch leicht verdaulich zu machen, beruht, wie aus oben gesagtem hervorgeht, darauf, die schädliche klumpenförmige Gerinnung des Eiweißstoffes der Milch im Magen zu verhindern. Die Eiweißgerinnsel, welche sonst beim Genuß von Milch erst im Magen entstehen, werden bei Anwendung des Dr. von Dungernschen Verfahrens schon außerhalb des Körpers, und zwar in mikroskopisch feinen Flöckchen, also in ähnlicher Form wie die der Frauenmilch, gebildet, und es ist nur nötig, diese Flöckchen vor dem Genuß der Milch durch Schütteln oder Quirlen aufzurühren. Der Eiweißstoff der so behandelten Milch gelangt alsdann in äußerst fein verteiltem Zustand in den Magen und ist deshalb leicht verdaulich und unschädlich.

Darstellung. Pegnin wird dargestellt mit Hilfe von reinem, aus Kälbermagen gewonnenem Labferment und Milchzucker.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Feines, weißes Pulver von schwach süßsalzigem Geschmack, das sich leicht in Wasser oder Milch löst und letztere schnell zum Gerinnen bringt.

Prüfung. Versetzt man 200 g gekochte Vollmilch, die zuvor auf 40° erwärmt ist, mit 2 g Pegnin, schüttelt um und läßt 3–4 Minuten lang stehen, so soll die Milch koaguliert sein. Das Koagulum soll nach kräftigem Schütteln ganz feinflockig sein und sich gleichmäßig in der Milch verteilen.

1 g Pegnin (genau gewogen), in 50 ccm Wasser gelöst und mit 1/10 Normal-Silbernitratlösung unter Anwendung von Kaliumchromatlösung als Indikator titriert, soll 17–17,3 ccm 1/10 Normal-Silbernitratlösung verbrauchen, entsprechend einem Gehalte von annähernd 10% Chlornatrium.

Pharmakologisches. Die pharmakologische Untersuchung des Pegnins hat ergeben, daß dasselbe frei von schädlichen Keimen ist und keinerlei Substanzen enthält, welche die Ver-

dauung beeinträchtigen können. Pegnin ist als eine absolut unschädliche Substanz anzusehen, welche keinen Einfluß auf den Organismus ausübt und nur dazu dienen kann, die Kuhmilch zur feinflockigen Gerinnung zu bringen. Gelangt diese feinflockig geronnene Milch in den Magen, so bleibt die feine Verteilung des Eiweißstoffes derselben auch dort bestehen, und die Bildung von groben Klumpen ist ausgeschlossen.

Indikationen. Die mit Pegnin gelabte Milch wird ausnahmslos von gesunden wie von magendarmkranken Kindern ausgezeichnet vertragen. Infolge der leichten Verdaulichkeit dieser Pegninmilch hat es sich als möglich erwiesen, Kinder schon von der ersten Lebenszeit an mit Vollmilch zu ernähren.

Auch bei Erwachsenen, die an Magenaffektionen leiden, und bei Infektionskrankheiten, wo die Verdauungstätigkeit stark daniederliegt, leistet die mit Pegnin gelabte Milch gute Dienste. Mit Erfolg ist dieselbe bei Hyperazidität des Magens verordnet worden, überhaupt in allen den Fällen, wo eine Milchdiät angezeigt erscheint, dieselbe aber aus irgendeinem Grunde nicht vertragen wird.

Dosierung. Um einen Liter Milch innerhalb 2—3 Minuten zur Gerinnung zu bringen, benötigt man ca. 8—10 g Pegnin.

Gebrauchsanweisung zur Herstellung von Pegninmilch.

1. Alle Flaschen und Stopfen werden gut gereinigt und ausgekocht.

2. Die für den eintägigen Gebrauch bestimmte Milch wird gleich nach dem Empfang in eine große Glasflasche eingefüllt. Diese Flasche, die nicht ganz voll sein darf, wird darauf in einen Topf mit kaltem, höchstens lauwarmem Wasser gestellt, das Wasser zum Kochen gebracht und dann noch ½ Stunde lang gekocht. (Ein Zerspringen der Flasche wird am sichersten vermieden, wenn man die Flasche noch in ein Tuch einschlägt.)

Säuglingsmilch soll vorerst nicht mit Wasser verdünnt werden.

3. Die Milch wird nach dem Kochen auf ungefähr 32° R. (40° C.) abgekühlt (um ein Zerspringen der Flasche zu vermeiden, darf dies natürlich nicht plötzlich geschehen) oder, wenn sie schon zu kalt geworden ist, wieder auf ungefähr 32° R. erwärmt.

4. Bei dieser Temperatur wird das Pegnin zugesetzt, und zwar auf 1 Liter Milch 5mal das jeder Pegninflasche beige-

gebene Maß, ca. 10 g; auf eine Soxhletflasche à 200 g Milch 1 mal dasselbe Maß, ca. 2 g. Nachdem das Pulver durch kurzes Schütteln in der Milch verteilt worden ist, wird abgewartet, bis die Milch gerinnt. Dies geschieht gewöhnlich nach 2—3 Minuten. (Sollte die Milch einmal nicht gerinnen, so ist es sehr wahrscheinlich, daß der Milch Wasser zugesetzt worden ist.)

5. Nachdem die Milch geronnen ist, wird die Flasche mit einem reinen, ausgekochten Stopfen, am besten Glas- oder massivem Gummistopfen, verschlossen und nun einige Minuten lang kräftig geschüttelt, bis das Gerinnsel vollständig verschwunden ist.

6. Die Milch ist jetzt zum Gebrauch fertig. Sie darf nicht mehr stark erhitzt werden. Sollte eine Verdünnung mit Wasser notwendig sein, beispielsweise bei Kindern im frühen Säuglingsalter, so kann diese jetzt vorgenommen werden, doch soll die Milch höchstens mit der gleichen Menge Wasser verdünnt werden. Am besten wird abgekochtes Wasser zum Verdünnen verwendet.

Die so bereitete Milch wird in der gleichen Flasche, gut verschlossen, an einem kühlen Orte aufbewahrt.

Bei Bedarf wird die Milch, nachdem sie nochmals kurz geschüttelt worden ist, in die Saugflasche eingefüllt, auf Körpertemperatur (30° R. = 37,5° C.) erwärmt und dem Kinde gegeben.

Das Erwärmen der Milch auf Körpertemperatur geschieht am besten in lauwarmem Wasser. Jedes stärkere Erwärmen macht das fein zerteilte Gerinnsel wieder grobflockig, und die Milch müßte dann nochmals in der Saugflasche geschüttelt werden. Ist die Pegnin-Milch richtig dargestellt worden, so ist sie auch durch eine kleine Öffnung des Gummisaugers leicht durchzusaugen.

Sind etwas gröbere Gerinnsel vorhanden, so ist es angezeigt, eine größere Öffnung am Saughütchen anzubringen. Dies kann dadurch geschehen, daß man in dem Gummisauger nicht eine runde, sondern eine etwa 2 mm lange, spaltförmige Öffnung anbringt.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Pegnin. 200 g (Originalpackung).	In allen Fällen von Magen- und Darmerkrankungen, Sommerdiarrhoe der Kinder, Brechdurchfall, zur Ernährung der Säuglinge und Magenkranken.

Klinisches.

Dr. Frh. v. Dungern (Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 48): Die nach dem v. Dungernschen Verfahren vorbehandelte Milch wird nach Geheimrat Dr. Vömel, Direktor der städtischen Entbindungsanstalt in Frankfurt a. M., auch von Säuglingen der frühesten Lebenszeit, ausnahmslos gut vertragen. Besonders auffallend zeigte sich der Unterschied grobgerinnender Kuhmilch gegenüber der feingeronnenen Pegninmilch bei einem Kinde, das gewöhnliche sterilisierte Milch regelmäßig ausschüttete, während es die Pegninmilch sehr gut vertrug. Auch Dr. v. Stalewski, Assistent am Kinderhospital der Universität Freiburg, hat das Verfahren bei mehreren Säuglingen mit Erfolg angewandt. Hiermit scheint es ihm möglich zu sein, auch Säuglinge der ersten Lebenszeit mit nur wenig, oder gar nicht verdünnter Kuhmilch zu ernähren. Nach einigen Versuchen v. Stalewskis wurde die fein geronnene Milch auch in der sonstigen Kinderernährung, besonders bei *Magenleiden und Infektionskrankheiten*, bei denen die Tätigkeit der Verdauungsdrüsen herabgesetzt ist, gut vertragen, wenn gewöhnliche Kuhmilch nicht vertragen wurde.

Priv.-Doz. Dr. Siegert (Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 29) hat das Pegnin während 6 Monate in seinem Ambulatorium für kranke Kinder geprüft und bezeichnet auf Grund seiner Erfahrungen die mit Pegnin erzeugte Labung der Kuhmilch als ein wertvolles Verfahren *zur Ernährung gesunder wie kranker Säuglinge.* Ebenso empfiehlt er sie bei älteren *Kindern und Erwachsenen*, wo Kuhmilch *wegen Druck im Magen oder Erbrechen* zurückgewiesen wird; auch bei katarrhalischen Zuständen und bei *Ulcus ventriculi* ist sie anzuwenden. „Mißerfolge kommen vor, aber sehr selten. Auf Grund der bisherigen Erfahrungen empfehle ich das v. Dungernsche Verfahren allen Ärzten auf das eindringlichste."

Dr. Leo Langstein (Jahrbuch für Kinderheilkunde, neue Folge, Band 55) berichtet ausführlich über die Ernährung gesunder und kranker Säuglinge mit Kuhmilch, die nach dem

Verfahren v. Dungerns gelabt worden war. Die Resultate waren folgende: „Für die Beurteilung der Ernährungserfolge mit gelabter Kuhmilch bei unseren *magendarmkranken Säuglingen* war der Vergleich mit dem Verhalten des kranken Säuglings an der Brust maßgebend, dessen Kenntnis wir hauptsächlich der Arbeit Kellers verdanken. Und gerade im Hinblick auf diesen Vergleich kann gesagt werden, daß die Ernährung mit gelabter Milch viel zu leisten vermag. Fast in allen Fällen ist ein schneller Rückgang der gastrointestinalen Symptome bemerkbar, insbesondere weicht das *Erbrechen* schnell, wenn an die Stelle der gewöhnlichen Kuhmilch die gelabte getreten ist, während die Stühle erst allmählich die normale Beschaffenheit erhalten. Gewiß kommt diese oft in kürzester Zeit eingetretene Besserung in manchem Falle auf Rechnung vernünftiger Diätvorschriften; immerhin finden sich Beispiele genug, bei denen die Wendung zum Guten erst eintrat, nachdem an Stelle der immer und immer wieder erbrochenen, mehr oder minder verdünnten Kuhmilch gelabte verabreicht wurde, wie denn auch das öftere Wiederauftreten von Ernährungsstörungen, nachdem gelabte Kuhmilch wieder durch gewöhnliche ersetzt war, für die Abhängigkeit der Erfolge von dieser speziellen Medikation spricht. Ein Vorteil der Ernährung mit gelabter Milch ist auch darin zu erblicken, daß sie uns gestattet, die Nahrung konzentrierter als üblich, ja auch *Vollmilch, selbst den jüngsten Säuglingen* ohne Schaden zu verabfolgen. Die Assimilation der gelabten Kuhmilch selbst bei pathologischen Magendarmverhältnissen ist eine ganz vorzügliche; wir ersehen das aus der in den einzelnen Fällen eingetretenen Gewichtszunahme. Was den Einfluß der durch v. Dungern vorgeschlagenen Ernährung auf andere vorhandene Störungen anlangt, so sehen wir in den meisten Fällen als von den Müttern am freudigsten hervorgehobenes Moment die Wiederkehr eines ruhigen, anhaltenden Schlafes. Daß auch interkurrente Krankheiten unter diesen Umständen bei Ernährung mit gelabter Milch leichter überstanden werden, ist selbstverständlich. Eine günstige Beeinflussung der vorhandenen, mehr oder minder fortgeschrittenen Atrophie war in den meisten Fällen unverkennbar; nur in einem Falle war auch durch diese Art der Ernährung eine Besserung nicht zu erzielen. Das Moment der feinflockigen Gerinnung scheint nach allem bei der natürlichen Ernährung doch von großer Bedeutung für

das Gedeihen der Brustkinder zu sein. Und wo wir auf diese ideale Ernährung des magendarmkranken Säuglings verzichten müssen, dürfte es sich wohl verlohnen, gelabte und gut aufgeschüttelte Kuhmilch zu verabreichen. Da diese in bezug auf die physikalischen Verhältnisse im Magendarmkanal sich von der Muttermilch nicht unterscheidet, dürfte ihr auch eine große Bedeutung für das allaitement mixte zukommen."

In dem Rechenschaftsbericht der Olgaheilanstalt, Stuttgart 1902, heißt es: „Da der Soxhletapparat bei unserem Material nicht durchführbar ist, so verwenden wir für die *Ernährung der Kinder* neuerdings mit besonders befriedigendem Erfolge das Pegnin. Es ist dieses ein von v. Dungern eingeführtes, steriles Labferment, durch welches die Kuhmilch in eine feinflockige Gerinnung übergeführt und so der Frauenmilch in einem für die Verdauung wesentlichen Punkte ähnlich gemacht wird. Die Verabreichung des Pegnins in der Kuhmilch ermöglicht es, gesunden, aber auch kranken, besonders an *Verdauungsstörungen, Brechdurchfall* und dergleichen Leiden erkrankten Säuglingen Vollmilch beizubringen. Wir haben durch genaue *Gewichtsbestimmungen* kontrollierte, günstige Resultate erzielt, wie wir sie bei den vielfachen, im Laufe der letzten Jahre hier erprobten Ernährungsmethoden nicht gekannt hatten."

Dr. M. Hirschfeld (Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 36) schreibt zur Pegnintherapie: „Die folgenden Zeilen sollen dazu dienen, die Aufmerksamkeit auf das Pegnin zu lenken, das bis jetzt in weiteren ärztlichen Kreisen ziemlich unbekannt zu sein scheint, das aber wohl verdient, in ausgewählten Fällen von *Störungen der Magenverdauung*, namentlich im Säuglingsalter, in Anwendung gezogen zu werden. Ich habe den in der Literatur angeführten Fällen folgende Krankengeschichten aus meiner Praxis hinzuzufügen: E. F., geboren am 3. Dezember 1901, illegitimes, von gesunden Eltern stammendes, gesund geborenes Kind, fing gleich in den ersten Tagen nach der Geburt an zu erbrechen und nahm nicht zu. Ende Dezember zu Rate gezogen, nahm ich eine Dyspepsie durch unzweckmäßige Ernährung an und sorgte für Abänderung derselben, jedoch ohne Erfolg, im Gegenteil nahm das Erbrechen zu. Eine am 14. Januar vorgenommene

Magenausspülung förderte ungeheure Mengen von geronnener Milch zutage, aber auch diese Prozedur, die noch öfters wiederholt wurde, nebst allen möglichen diätetischen Regimes besserten den Zustand in keiner Weise. Daraufhin stellte ich die Diagnose auf angeborene spastische Pylorus-Stenose. Auch die nun von autoritativster Seite empfohlene Behandlung, Opium und große Salzwassereinläufe, änderte das Krankheitsbild nicht, das Kind kollabierte zusehends, war skelettartig abgemagert und bot bereits das Bild der Facies Hippocratica. Da wurde mir durch die Güte des Herrn Kollegen Stöltzner, Leiter der Kinderpoliklinik der Charité, eine Flasche Pegnin zur Verfügung gestellt, das ich vom 12. Februar ab in Anwendung brachte; am 12. Februar blieb der Zustand noch im wesentlichen ungeändert, vom 13. Februar an aber hörte das Erbrechen fast völlig auf, erfolgte höchstens einmal am Tage, der tagelang fortgebliebene Stuhl stellte sich wieder ein. Allgemeinbefinden und Gewicht nahmen sichtlich zu. Nach sechswöchentlichem Gebrauch konnte ich den Pegninzusatz fortlassen, und jetzt (Anfang Juni) hat das Kind ziemlich das Aussehen, das seinem Alter entspricht. Vielleicht regt diese, absichtlich in extenso wiedergegebene Krankengeschichte Kollegen an, sich in geeigneten Fällen des Pegnins zu bedienen; ich wenigstens hatte den Eindruck, daß in meinem Falle das Mittel lebensrettend gewirkt hat."

Priv.-Doz. Dr. Trumpp (Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der praktischen Medizin 1902, Heft 1) schreibt in seiner Monographie, „Die Magendarmkrankheiten im Säuglingsalter" folgendes: „Handelt es sich um leichte und frische Fälle, bei denen die Erkrankung auf Magen und Dünndarm beschränkt blieb und durch angeborene Verdauungsschwäche oder unrichtige Ernährungsweise hervorgerufen war, so kann man nach Beseitigung der schädlichen Ingesta mit Nutzen gelabte Kuhmilch geben. Das Verfahren ist von v. Dungern erfunden und von Vömel, Stalewski, Siegert und Langstein für Fälle von Dyspepsie und Atrophie lebhaft empfohlen worden. Der Vorzug der Milchlabung ist verständlich. Durch die Herstellung feinster, gewöhnlich nur mikroskopisch deutlicher Gerinnsel wird ausgiebigere *Pepsinverdauung* im Magen ermöglicht, und das Auftreten eines größeren schädlichen Nahrungsrestes im Darm verhindert. Es empfiehlt sich, besonders anfangs, mit sehr

kleinen Milchmengen zu arbeiten, die höchstens mit einem Eßlöffel gekochten Wassers verdünnt werden. Die dabei beobachteten Gewichtszunahmen sind gleichwohl recht befriedigende, da offenbar die Ausnutzung eine gute ist."

Priv.-Doz. Dr. Siegert wies auf der 74. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte, Karlsbad, September 1902, darauf hin, daß man bei der *Ernährungstherapie des kranken Säuglings* neben dem Prinzip, die Nahrung desselben dem jeweiligen Zustande seiner Verdauungsorgane anzupassen, auch noch versuchen solle, bei unveränderter Nahrung durch Anregung der Verdauungssekrete und Zugabe von Verdauungsfermenten, wie z. B. Pegnin, eine der normalen adäquate Verdauung zu erzielen. In der Diskussion wurde die Zweckmäßigkeit des Vorgehens v. Dungerns von verschiedenen Seiten betont.

Dr. G. M. Bardet (Bulletin Général de Thérapeutique, Paris, 30. Mai 1903) spricht über das „Milchregime" bei *Dyspepsie;* hierbei schreibt er über das Pegnin: „Ein Kunstgriff, der in Deutschland viel angewendet wird, bei uns aber fast unbekannt ist, ohne daß ich mir den Grund erklären könnte, und der in vielen Fällen wunderbar gute Dienste leistet, besteht darin, die Labung anzuwenden. Ich bediene mich zu diesem Zwecke eines sterilen, mit Milchzucker versetzten Labs, des Pegnins. Eine Dosis von höchstens 9 g für den Liter führt sehr rasch die Gerinnung herbei. Man wärmt die Milch, zu der man Kaffee oder Aqu. lauroceras. als Geschmackskorrigens zusetzen kann, leicht an; um Abwechslung zu bringen, fügt man 60—80 g Zucker und 4—8 g Pegnin hinzu. Man erhält auf diese Weise einen leichten Milchcrême, der den Vorteil bietet, daß man die Milch bereits in feine Flöckchen geronnen in den Magen einführt, wodurch die Verdaulichkeit erhöht wird. Viele Patienten zeigten früher nach einer gewissen Zeit einen ausgesprochenen Widerwillen gegen das „Milchregime" und klagten besonders darüber, daß sie nur flüssige Nahrung zu sich nehmen könnten; sie würden viel darum geben, wenn sie etwas Festes genießen dürften. Gerade bei diesen Patienten leistet die Anwendung koagulierter Milch die besten Dienste. Ich verfahre hierbei folgendermaßen: Ich lasse einen halben Liter Milch nehmen, etwa 20—35 g Zucker zusetzen und das Ganze aufs Feuer stellen.

Wenn die Milch höchstens 40° warm ist, wird irgend ein Fruchtsaft oder ähnliches, je nach dem Geschmack des Patienten, dazu getan, und dann 2—3 g Pegnin eingerührt. Diese Melange wird in kleinen Töpfen zum Abkühlen hingestellt und bildet alsdann nach einigen Stunden einen äußerst wohlschmeckenden Crême. Diese Nahrung wird von den Patienten gern genommen und erlaubt ihnen, in ihre Ernährung etwas Abwechslung zu bringen."

Dr. M. Levy (Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 23, pag. 410) schreibt über seine praktischen Erfahrungen mit Pegninmilch folgendes: „Das von den Höchster Farbwerken in den Handel gebrachte Pegnin ist ein an Milchzucker gebundenes, steriles Labferment. Meine Erfahrungen mit diesem vorzüglichen Präparat waren ebenso gute, wie die sämtlicher Autoren, die das Pegnin angewandt haben und immer noch mit dem besten Erfolge anwenden, so daß ich die Aufmerksamkeit der Praktiker mit kurzen Worten darauf lenken möchte. Aus der Zahl der mit bestem Erfolge mit Pegninmilch bei *Verdauungsstörungen* behandelten Säuglinge will ich einen besonders prägnanten Fall hervorheben: Das im 7. Monate stehende Kind bekam im Juli 1902 während der heißen Sommerzeit heftigen Durchfall und Erbrechen, grüne, fetzige Stühle von penetrantem Geruch. Die Nahrung vor der Erkrankung war unverdünnte Kuhmilch. Trotz Aussetzen der gewohnten Nahrung, Verabreichung einer Kalomeldosis und schleimiger Abkochungen verfiel das Kind rapid; drei Tage nach Beginn der Erkrankung trat plötzlich Kollaps ein, Stillstand der Atmung und Zyanose. Nach einer sofort gemachten Kochsalzinfusion und künstlicher Respiration setzte die Atmung wieder ein. Als Nahrung wurde dann zunächst zur Hälfte mit Schleim verdünnte, gelabte Kuhmilch gegeben, welche nicht mehr erbrochen wurde und auf die der Stuhl wieder breiig wurde und sein normales Aussehen bekam. Das Kind hat sich vollständig erholt." — Weiterhin hat Verfasser die Pegninmilch bei Fällen von *Tuberkulose*, wo gewöhnliche Kuhmilch *Durchfälle* verursachte, angewendet; er konnte die mit Pegnin gelabte Milch wochenlang ohne Verdauungsstörung trinken lassen.

Dr. L. Fischl (Vortrag im Verein Deutscher Ärzte in Prag, Sitzung vom 28. November 1902; Ref.: Münchener medizi-

nische Wochenschrift 1903, No. 1, pag. 43) hält das Milchfett in Form von Rahm oder Fettmilch als die geeignetste Art der Fettdarreichung bei *Hyperazidität des Magens.* Da die grobklumpige Gerinnung der Fettmilch im Magen zu schlechter Ausnützung und Zersetzung führt, so wendet der Vortragende zur Vermeidung dieser Übelstände Pegninmilch an. Er weist auf Grund einer Reihe von Versuchen nach, daß die pegninisierte Milch eine weitaus stärker säurebindende Kraft, als gewöhnliche Milch besitzt.

Nach seinen Erfahrungen wird die Pegninmilch besser ausgenützt; sie bessert daher die Ernährung, setzt außerdem die Sekretion herab und alles dies in viel angenehmerer Form, als das bei obiger Krankheit des öfteren angewandte Öl. Die Verwendung der Pegninmilch ist ebenfalls bei der Behandlung des *Ulcus ventriculi*, nach des Vortragenden Ansicht, sehr empfehlenswert.

Prof. Palladino (Giornale di Chimica, di Farmacia e di Scienze affini, Februar 1903) publiziert über ein neues *Verfahren zur raschen Feststellung der Milchverfälschung mit Wasser.*

Während man den Rahm bzw. Fettgehalt in wenigen Minuten mit Hilfe des Gerberschen Apparates anzugeben vermag, nimmt die Bestimmung des Wassergehaltes bedeutend längere Zeit in Anspruch. Mittels Pegnin gelingt es nach folgender Methode, in kurzer Zeit zu guten Resultaten zu kommen:

In einem dünnwandigen Becherglase werden 300 ccm Milch auf 40° erwärmt, mit 3 g Pegnin versetzt und ca. ¼ Stunde bis zum Erkalten gerührt. Nach einigen Minuten ruhigen Stehens überbindet man das Becherglas mit Seidengaze, stülpt das Ganze um und trennt auf diese Weise das Koagulum von der Flüssigkeit, die in einer Porzellanschale aufgefangen wird. Aus dem spezifischen Gewichte dieser Serumflüssigkeit (Verfasser versteht unter Serum die Molke) schließt Palladino dann, ob die Milch mit Wasser verfälscht war oder nicht. P. kommt zu dem Resultate, daß ein Serum von geringerer Dichte als 1,0267 bei 25°, oder als 1,0289 bei 15° den Schluß zuläßt, daß die Milch mit Wasser verdünnt war.

Als Bestätigung obiger Zahlen gibt er nachstehende Kontrollversuche an:

	bei 25°	bei 15°
Vollmilch vom spezifischen Gewichte	1,0294	1,0318
zeigte nach dem Verdünnen mit 10°/₀ gewöhnlichem Wasser	1,0267	1,0289
zeigte nach dem Verdünnen mit 20°/₀ gewöhnlichem Wasser	1,0240	1,0260
zeigte nach dem Verdünnen mit 25°/₀ gewöhnlichem Wasser	1,0221	1,0245

Dr. Reinach (Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 42) gab auf der 75. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte zu Kassel Bericht über seine Versuche mit Pegnin gelabter und dann verdünnter Kuhmilch, die durchweg gern genommen wurde. Während sich bei chronischer Verdauungsstörung hinsichtlich der Ausheilung vor anderen Methoden keine besonderen Vorzüge ergaben, gestaltete sich das Resultat *bei akuten Verdauungsstörungen* wesentlich günstiger. In einer größeren Reihe von chronischen und akuten Störungen und vorwiegendem *Erbrechen und Unruhe nach dem Trinken* wurden diese Symptome durchweg in der günstigsten Weise beeinflußt.

Fälle von *Reizerscheinungen des Zentralnervensystems* auf Grund von Verdauungsstörungen zeigten sofortiges Verschwinden dieser Zustände.

Dr. Nauwelaers (La Clinique, Bruxelles 1903, No. 27) braucht bereits eine Zeitlang bei der *Ernährung der Kinder* das Pegnin und zwar mit Erfolg. Er fügt es sowohl der rohen als auch pasteurisierten Milch zu, niemals aber vor dem Sterilisieren. Autor hebt hervor, daß der Zusatz von Pegnin gleichzeitig ein *Erkennungszeichen* dafür ist, *ob die Milch schon alt oder mit Wasser usw. vermischt ist*, in welchem Falle ein Koagulum nicht zustande kommt.

Dr. Hönigschmied (Die Heilkunde 1904, No. 7) ist der Ansicht, daß Pegnin nicht nur dazu berufen ist, auf dem Gebiete der *Säuglingsernährung* eine Umwälzung herbeizuführen, sondern daß es auch bei denjenigen *Magen- und Darmkranken* indiziert ist, bei denen die Durchführung einer verordneten Milchkur an dem Umstand scheiterte, daß die Milch nicht vertragen wurde.

Der Erfolg hängt vor allen Dingen davon ab, daß man sich bei Bereitung der Pegninmilch genau an die gegebenen Vorschriften hält. Läßt man die auf ca. 37° C. abgekühlte und mit Pegnin versetzte Milch zu lange stehen, so wird das Koagulum zu grob, schüttelt man zu früh, so wird die gänzliche Ausfällung vorzeitig verhindert. Die richtige Zeit ist, vier Minuten zu warten ehe der Niederschlag durch kräftiges Schütteln bis zur feinsten Verteilung gebracht wird. Je frischer die Milch ist, desto feinflockiger wird das Gerinnsel. Ist vom Arzt eine Verdünnung vorgeschrieben, so wird abgekochtes Wasser, natürlich erst nach der Pegningerinnung, zugesetzt und zwar am besten unmittelbar vor dem Gebrauch.

„Selbst bei der *Ernährung Erwachsener mit gelabter Milch* nahm ich im Beginne stets Verdünnungen mit gekochtem oder Mineralwasser vor, welche die Hälfte und mehr der angewandten Milch betrugen, bis sich die Kranken an die Milchdiät gewöhnt hatten.

Meine Erfahrungen sind durchaus günstige, ja ich glaube, daß die gelabte Milch, wenn sie richtig bereitet ist, beinahe noch leichter verdaut wird, als die Muttermilch. Als Beweis dafür diente mir die Beobachtung, daß bei Aufstoßen oder Erbrechen, nach längerem Verweilen der Muttermilch im Kindesmagen, diese Milch im geronnenen Zustande erbrochen wurde, während bei gleich langem oder längerem Verweilen der gelabten Milch bei etwa erfolgtem Aufstoßen oder Erbrechen diese stets im nicht geronnenen Zustande zutage befördert wurde. Damit ist konstatiert, daß eine Gerinnung der Pegninmilch, also eine Fällung des Kaseins aus derselben, im Magen nicht mehr erfolgt.

Die Kinder, welche ich mit Pegninmilch ernähren ließ, waren zum Teil solche, welche vor dieser Ernährungsart an der Mutterbrust gesäugt wurden, jedoch die Muttermilch nicht vertrugen, an *Dyspepsie* litten, oder solche, welche nach künstlicher Ernährung mit Dyspepsie oder *Gastroenteritis* behaftet waren.

Je nach dem Grade der vorhandenen Erkrankung schwanden auch die Krankheitserscheinungen, wie *Erbrechen, Diarrhoe, Flatulenz, Kolik, Schmerz* usw., in verschieden großen Zeiträumen.

In günstigen Fällen konnte man schon nach drei Tagen einen ziemlich guten Stuhlgang erzielen.

Welchem Vorgange bei der Kinderernährung der Vorzug zu geben ist, ob mit geringen Mengen unverdünnter oder mit entsprechend verdünnter gelabter Kuhmilch, werden weitere Erfahrungen und Beobachtungen feststellen. Allein soviel ist gewiß, daß beide Ernährungsarten ausgezeichnete Resultate zu verzeichnen haben. Die Pegninmilch ist bei Säuglingen mindestens ein Vierteljahr zu reichen.

Außer bei *Ulcus ventriculi und chronischen Katarrhen des Magens* hat auch die gelabte Milch bei *Karzinom des Magens* gute Dienste geleistet, da sie auch dort, wenn in sehr geringen Mengen verabfolgt, vertragen wurde, ohne daß sich Erbrechen nach dem Genusse einstellte.

Nach meinen Beobachtungen und Erfahrungen bin ich in der Lage, das Pegnin den Herren Kollegen zu weiteren Versuchen bestens zu empfehlen."

Dr. Ed. Kraus (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1904, No. 26) versuchte bei einer Anzahl von Säuglingen die Ernährung mit Pegninmilch und hält diese für wertvoll bei *gesunden, und an akuten Verdauungszuständen erkrankten Säuglingen.* Pegninmilch wurde stets gut vertragen, das Körpergewicht nahm entsprechend zu, und Krankheitssymptome gingen schnell zurück; dieser Umstand kommt besonders in der warmen Jahreszeit zur Geltung.

Kraus empfiehlt die Pegninmilch mit der gleichen Menge Wasser zu verdünnen, und bei kranken Säuglingen die Quantität der Nahrung langsam zu steigern.

Dr. F. Sintenis (Deutsche Praxis 1904, No. 8) bespricht in seiner Abhandlung die Vorzüge, die er auf Grund eigener Erfahrungen kennen gelernt hat und die so hervorragend sind, daß er die allgemeine Einführung der Pegninmilch *als besten Ersatz der Muttermilch* und als Nährmittel bei *Magen- und Darmerkrankungen* angelegentlich empfehlen möchte. Die Pegninmilch enthält sämtliche Bestandteile der Kuhmilch als leicht assimilierbares Gerinnsel und wird durch glatte Verdauung vollständig ausgenützt. Durch allmähliche Verringerung des Wasserzusatzes läßt sich der Säugling selbst an Vollmilch gewöhnen, und dadurch eine äußerst befriedigende Gewichtszunahme erzielen. Die Pegninmilch wird von Gesunden und Kranken stets gern genommen und vorzüglich vertragen.

Dr. Julius Sigel (Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 1) glaubt auf Grund seiner Beobachtungen aus der inneren Abteilung des Augustahospitals Berlin (Geheimrat Prof. Dr. Ewald) die Pegninmilch auch bei *magenkranken Erwachsenen* sehr empfehlen zu dürfen. Bei *Gastritis chronica, Achylia gastrica* und in den Fällen, wo die großen, klumpigen Gerinnsel eine schädliche Reizwirkung auslösen können, ebenso bei *Neurosen des Magens* und besonders *Ulcus ventriculi* wurde Pegninmilch gut vertragen und ausnahmslos gern genommen.

Prof. Dr. Salge (Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 23) *läßt Molke*, wenn Kindern bei akutem *Darmkatarrh* hiermit über die Hungerperiode fortgeholfen werden soll, *mit Hilfe von Pegnin herstellen.* Auf 100 g Vollmilch werden 2 g Pegnin gegeben, diese durchgerührt und in der Wärme stehen gelassen. Das Koagulum wird vorsichtig abgepreßt; von der klaren Flüssigkeit werden 20—25 ccm pro die, vom dritten bis vierten Tage ab allmählich steigend, gegeben.

Sanitätsrat Dr. Totenhöfer (Jahresbericht des Wilhelm-Augusta-Hospitals Breslau, 1905, No. 68) erzielte mit Pegninmilch weit günstigere Resultate als mit Buttermilch. In Betracht kamen *Kinder mit chronischem Darmkatarrh und akuter Dyspepsie.* Das *Erbrechen* hörte sehr bald auf, die dünnen Stühle wurden allmählich seltener und fester, während das Körpergewicht namentlich in den ersten Wochen oft sehr erheblich anstieg.

Dr. Rud. Wolrizek (Therapie der Gegenwart 1907, No. 3) berichtet aus Dr. H. Neumanns Kinderpoliklinik in Berlin über zahlreiche Erfahrungen mit Pegninmilch, die bei *Erbrechen der Säuglinge* oft zauberhaft wirkt, ob dasselbe nun auf Dyspepsie beruhte oder rein reflektorisch und angeboren war. Auch bei *Pylorospasmus* wurden gelegentlich schöne Erfolge gesehen, wie auch bei *Dyspepsien stark unterernährter Flaschenkinder.* Junge Säuglinge erhielten die Pegninmilch in mäßiger Verdünnung.

Dr. J. Comby (La Presse Médicale 1906, No. 102) gibt *Säuglingen*, die andere Milch, Kefir, Malzsuppen usw. nicht vertragen, mit gutem Erfolg Pegninmilch; aber auch bei *Brustkindern, deren Gewichtszunahme keine befriedigende ist,* läßt

Autor einen Teelöffel voll Muttermilch mit 1 oder 2 Messerspitzen Pegnin dem Säugling geben, unmittelbar bevor es an die Brust gelegt wird. Von diesem Zeitpunkte an beginnt die Wiegekurve der Kleinen zu steigen.

Dr. Prüssen (Therapeutische Rundschau 1907, No. 12) bespricht die Verwendung der *Molke* in der *Ernährungstherapie magendarmkranker Säuglinge* und ihre Herstellung mit Hilfe von Pegnin. 200 g Vollmilch von 40° werden mit 1½ Teelöffel Pegnin behandelt und liefern ca. 150 g Molke, eine in den meisten Fällen für eine Mahlzeit ausreichende Menge, die von den Kindern mit Gier genommen wird, selbst von den schwerkranken.

Prof. Dr. H. Finkelstein (Medizinische Klinik 1907, No. 37) gelangte im Verlauf klinischer und experimenteller Studien über das *Säuglingsekzem* zu der Anschauung, daß die Molkensalze auf die Fortdauer des Ausschlages einen Einfluß haben. Er behandelte 5 Kinder mit einer nach folgendem Modus hergestellten Mischung:

1 Liter Vollmilch wird mit Pegnin ausgelabt. Von der erhaltenen Molke benutzt man nur den 5. Teil und vermischt diesen mit der 4fachen Menge Haferschleim.

Das gut gewaschene Gerinnsel wird, um es recht feinflockig zu machen, durch ein feines Haarsieb gerieben und dann der Molkenschleimmischung mit 30—40 g reinem Zucker zugesetzt. Das Ganze enthält jetzt nur noch den 5. Teil der Molkensalze.

Alle 5 an schwerem Ekzem leidenden Kinder waren schon monatelang krank gewesen, und extern wie intern vergeblich behandelt worden. Schon nach 3 Tagen begann die Rötung abzublassen und spätestens in der 3. Woche konnte die Haut als fast gesund bezeichnet werden.

Dr. Otto Mendelson (Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 42) *bestätigt die Versuche Finkelsteins* an 4 Kindern des Rudolf Virchow-Krankenhauses zu Berlin, die er nach der gleichen Methode behandelte. Die *Salzentziehung* wurde noch weiter ausgedehnt, indem überhaupt keine Molke zur Herstellung der Pegninmilch-Schleimsuppe benutzt wurde.

W. van Dam (Zeitschrift für physiologische Chemie 1909, No. 15) machte die Beobachtung, daß die Milch mancher

Kühe periodisch oder auch längere Zeit hindurch das Verhalten zeigt, nach Labzusatz nicht zu gerinnen. Es stellte sich nun heraus, daß diese *Ursache des Nichtgerinnens* an einem Kalkmangel — und zwar von kolloidalem Kalk — liegt. Gibt man einer solchen Kuh zum Futter eine Dosis von Kalziumbiphosphat, so liefert sie nach drei Tagen eine beinahe normal gerinnende Milch.

Dr. Jules Lemaire (Bulletin de la Société de Pédiatrie 1909, No. 2) reichte in der Kinderklinik Des Enfants-Assistés (Chef Dr. Variot) einer Anzahl von Säuglingen Pegninmilch, *die selbst Muttermilch erbrachen* und trotz Behandlung mit Natriumzitrat auch Spezial-Kindermilch nicht bei sich behielten. Die Verdauung wurde in sehr günstiger Weise beeinflußt, das *Erbrechen* hörte auf, die *Diarrhöen* sistierten, und die Kinder nahmen an Körpergewicht schnell zu. Es steht also fest, daß Pegnin in der Säuglingsernährung ein mächtiger Faktor da ist, wo die Ernährung mit Muttermilch aus irgendwelchen Gründen nicht durchführbar ist. Selbst bei längerer Darreichung wurden für die Kinder niemals irgendwelche nachteiligen Folgen konstatiert.

Priv.-Doz. Dr. Walter Zweig (Medizinische Klinik 1909, No. 27) bespricht in einer Arbeit über die moderne Therapie des *Ulcus ventriculi* u. a. die Lenhartzsche Diät, in der er nicht nur den Vorteil einer besseren, kräftigen Ernährung anerkennt, sondern auch den Vorschlag betr. der Verminderung des zuzuführenden Milchquantums wärmstens begrüßt. „Ich selbst beginne mit 200 ccm Milch täglich und steigere die Milchquantität allmählich bis auf 600 ccm, wobei die Milch mit Sahne in steigender Quantität gemengt wird, so daß nach Ablauf der ersten Woche je 300 ccm Milch und Sahne gereicht werden. Außerdem vermeide ich die grobe Gerinnung der Milch, indem ich sie stets mit Pegnin versetze. Pegnin ist ein aus dem Kälbermagen dargestelltes Labpräparat und bewirkt, zur Milch hinzugesetzt (1 Löffel auf 1 Liter Milch), sofortige Gerinnung derselben. Durch Schütteln des Koagulums zerfällt das Gerinnsel in sehr feine Partikelchen, und die Milch hat ihre Gerinnbarkeit im Magen verloren, ohne daß ihr Geschmack besonders leidet. Diese durch Pegnin vorbehandelte Milch eignet sich in hohem Grade für die Ulkustherapie."

Literaturauszug über Pegnin.

v. Dungern, Eine praktische Methode, um Kuhmilch leichter verdaulich zu machen. Münchener medizinische Wochenschrift 1900, No. 48.

Siegert, Erfahrungen mit der nach v. Dungern gelabten Vollmilch bei der Ernährung des gesunden und kranken Säuglings. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 29.

Langstein, Die Ernährung gesunder und kranker Säuglinge mit gelabter Kuhmilch. Jahrbuch für Kinderheilkunde, Neue Folge 1902, Band 55.

Trumpp, Die Magen-Darmkrankheiten im Säuglingsalter. Würzburger Abhandlungen aus dem Gesamtgebiet der praktischen Medizin 1902, 3. Band, Heft 1.

Brüning, Resultate mit der v. Dungern'schen gelabten Milch auf der Säuglingsabteilung des Kinderkrankenhauses zu Leipzig. Der Kinder-Arzt 1902, Heft 4–6.

Siegel, 59. Rechenschaftsbericht der Olga-Heilanstalt in Stuttgart für das Jahr 1901, Stuttgart 1902.

Hirschfeld, Zur Pegnintherapie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 36.

Siegert, Die gelabte Kuhmilch als Nahrung für den gesunden, als Heilmittel für den magendarmkranken Säugling. Der Kinder-Arzt 1902, No. 8, pag. 169.

Brüning, Erwiderung auf vorstehenden Artikel. Der Kinder-Arzt 1902, No. 8, pag. 170.

Siegert, Die Ernährungstherapie des kranken Säuglings. Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Karlsbad, September 1902.

Siegert, Bemerkungen zu Dr. Brünings „Erwiderung" auf meine Mitteilung: „Die gelabte Kuhmilch als Nahrung für den gesunden, als Heilmittel für den magendarmkranken Säugling." Der Kinder-Arzt 1902, No. 10, pag. 225.

Pischl, Über Hyperazidität des Magens. Vortrag in der Sitzung des Vereins deutscher Ärzte in Prag, 28. November 1902. Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 1.

Palladino, Neues Verfahren für rasche Feststellung der Milchverfälschung mit Wasser mittels Pegnin. Giornale di Chimica, di Farmacia e di Scienze affini, Febbraio 1903.

Levy, Praktische Erfahrungen über Ernährung mit Pegninmilch. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 23, pag. 410.

Bardet, Considérations générales sur le régime lacté et sur le régime ordinaire chez les dyspeptiques par excitation ou hypersthéniques; importance de la notion de quantité dans le régime. Bulletin Générale de Thérapeutique, 30 mai 1903.

Nauwelaers, À propos de la Pégnine. Cercle médical de Bruxelles, séance du 1er mai et du 5 juin 1903.

Reinach, Beitrag zur Behandlung von Ernährungsstörungen im Säuglingsalter mit gelabter Kuhmilch. Vortrag auf der 75. Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte in Kassel 1903. Ref.: Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 42.

Oppler, Über Säuglingsernährung mit gelabter Vollmilch. Inaugural-Dissertation Breslau 1903.

Sigel, Therapeutische Beobachtungen. Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 1.

Sinteniis, Über Pegninmilch. Deutsche Praxis 1904, No. 8.

Kraus, Pegnin. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1904, No. 26.

Hönigschmied, Das Pegnin, seine Anwendung zur Ernährung der Säuglinge und magendarmkranker Personen. Die Heilkunde 1904, Heft 7.

Salge, Die akuten Darmerkrankungen des Säuglings. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 35.

Totenhöfer, 68. Jahresbericht über die Tätigkeit des Wilhelm-Augusta-Hospitals für kranke Kinder armer Eltern in Breslau 1906.

Comby, La Pégnine dans l'allaitement des nourrissons. La Presse Médicale 1906, No. 102.

Wohrizek, Therapeutisches aus der pädiatrischen Praxis. Therapie der Gegenwart 1907, Heft 3.

Neumann, Moderne Säuglingsernährung. Medizinische Klinik 1907, No. 14.

Prüssen, Molke in der Ernährungstherapie der Säuglinge. Therapeutische Rundschau 1907, No. 12.

Finkelstein, Zur diätetischen Behandlung des konstitutionellen Säuglingsekzems. Medizinische Klinik 1907, No. 37.

Mendelson, Die Behandlung des Säuglingsekzems nach Finkelstein. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 42.

van Dam, Zur Kenntnis der Labgerinnung. Zeitschrift für physiologische Chemie 1909, No. 58, pag. 295.

Lemaire, Note sur l'emploi de la Pégnine dans les vomissements des nourrissons. Bulletin de la Société de Pédiatrie de Paris 1909, février; et La Clinique Infantile 1909, No. 5.

Zweig, Die moderne Therapie des Ulcus ventriculi. Medizinische Klinik 1909, No. 27.

Pyramidonum

(Pyramidon)

(Dimethylamidoantipyrin).

$$C_{11}H_{11}N_2O \cdot N{<}^{CH_3}_{CH_3}$$

Das Antipyrin enthält als Charakteristikum in seinem Molekül die Gruppe NCH_3, die auch im Morphin und allen stark narkotisch wirksamen, natürlichen Alkaloiden sich vorfindet.

Man versuchte deshalb, diese oder eine chemisch verwandte Gruppe nochmals in das Antipyrin-Molekül durch Substitution einzuführen und durfte so erwarten, daß man ein das Antipyrin noch übertreffendes Präparat erhalten würde (Filehne). Von den zahlreichen, nach dieser Überlegung dargestellten Verbindungen hat allein das von Stolz im Jahre 1893 hergestellte Pyramidon pharmakologisch und klinisch den theoretischen Erwartungen vollauf entsprochen. (Siehe auch das Vorwort zu Antipyrin.)

Darstellung. Durch Reduktion von Nitrosoantipyrin entsteht nach folgender Gleichung Amidoantipyrin

$$C_{11}H_{11}N_2O \cdot NO + 2\,Zn + 4\,Cl\,H = C_{11}H_{11}N_2O \cdot NH_2 + 2\,Zn\,Cl_2 + H_2O,$$

welches, mit Halogenalkylen behandelt, Pyramidon liefert.

$$C_{11}H_{11}N_2O \cdot NH_2 + 2\,CH_3J = C_{11}H_{11}N_2O \cdot N < \frac{CH_3}{CH_3} + 2\,JH.$$

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Kleine, farblose Kristalle von schwach bitterem Geschmack, welche sich in 18 Teilen kaltem Wasser lösen. Eine bei 70° gesättigte wässerige Lösung scheidet in der Siedehitze Pyramidon in Form von öligen Tropfen aus. Sehr leicht löst sich Pyramidon in Weingeist und Benzol, weniger leicht in Äther und Ligroin. Schmelzpunkt 108°. Die wässerige Lösung reagiert schwach alkalisch.

Identitätsreaktionen. Eisenchloridlösung färbt die neutralisierte oder schwach angesäuerte wässerige Lösung des Pyramidons blauviolett. Salpetrige Säure und Salpetersäure rufen in der wässerigen Pyramidonlösung vorübergehend eine blaue bis blauviolette Färbung hervor. Versetzt man eine wässerige Pyramidonlösung mit einigen Tropfen Silbernitratlösung, so tritt zunächst eine intensive Violettfärbung auf, und nach kurzer Zeit scheidet sich metallisches Silber als schwarzer Niederschlag aus.

Prüfung. In Wasser, Weingeist und Äther soll Pyramidon mit schwach alkalischer Reaktion klar und farblos löslich sein.

Werden 0,02 g Pyramidon in 4–5 ccm Wasser gelöst, und der Lösung zwei Tropfen konzentrierte Schwefelsäure und zwei Tropfen Natriumnitritlösung zugegeben, so soll die Flüssigkeit nach dem Verschwinden der blauvioletten Färbung farblos bleiben. (Eine etwa auftretende Grünfärbung würde die Anwesenheit von Antipyrin anzeigen.)

Die wässerige Lösung (1 : 20) verändere sich mit Schwefelwasserstoffwasser nicht.

Silbernitratlösung darf in der mit Salpetersäure angesäuerten Lösung von Pyramidon in Weingeist (0,1 : 5) nicht sofort eine Trübung hervorrufen.

0,1 g Pyramidon soll nach dem Verbrennen auf dem Platinblech keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Die Wirkungsweise des Pyramidons hat sich, sowohl im Tierexperiment als auch bei Menschen, als analog der des Antipyrins erwiesen. Es hat aber vor diesem Körper erhebliche Vorzüge. Seine Wirkung setzt langsamer ein und verklingt auch späterhin langsamer, als wir dies beim Antipyrin sehen, ein Umstand, der ganz besonders bei seiner Anwendung als Antipyretikum ins Gewicht fällt. Ferner ist es beim Menschen etwa 3–4 mal so wirksam wie Antipyrin, so daß fast immer nur kleine Dosen (0,25–0,5 g) gebraucht werden; dadurch wird die beim Antipyrin in manchen Fällen so unangenehme Belästigung des Magens und des Darmes vollständig vermieden. Auch die beim Antipyrin vielfach beobachteten Exantheme haben sich bei der ausgedehnten Verwendung des Pyramidons bis auf einen vereinzelten Fall nicht gezeigt. Pyramidon steigert, im Gegensatz zu allen anderen Antipyretizis, den Stickstoffumsatz im menschlichen Organismus. Pyramidon ist etwa 20 Minuten nach seiner Einnahme im Harne mit Eisenchlorid nachweisbar; der Harn nimmt dabei eine Ungarweinfarbe mit einem Stich ins Amethystfarbene an (Filehne).

Pyramidon übt keinerlei schädigenden Einfluß auf Blut, Herz oder Nieren aus; es regt im Gegenteil die Herztätigkeit an und kann auch in Fällen von akuter oder chronischer Nephritis ohne Bedenken verordnet werden.

Indikationen. Als Antipyretikum ist Pyramidon vor allem mit bestem Erfolge bei dem chronischen Fieber der Tuberkulösen gebraucht worden. Aber auch bei akuten Fieberzuständen, wie Typhus abdominalis, Erysipel, Pneumonie kann es nicht nur unbedenklich, sondern, wie die neueren Forschungen bewiesen, mit großartigem Erfolge gegeben werden. Bei Influenza hat es sich vermöge seiner spezifischen, schmerzstillenden Wirkung

außerordentlich bewährt; ebenso bei akutem Gelenkrheumatismus. — Die antineuralgische Wirkung ist bei allen Arten von nervösen Schmerzen erprobt, so bei Migräne, Trigeminusneuralgie, Kopfschmerzen aus verschiedenen Ursachen, den verschiedenen Neuritiden, den lanzinierenden Schmerzen der Tabiker, bei Menstruationsbeschwerden, Asthmaanfällen, Gastralgien und besonders auch bei Zahnschmerzen.

Dosierung. Für Erwachsene genügt meist eine Gabe von 0,25—0,4 g um die Temperatur für 24 Stunden auf das normale Niveau zu bringen; selten ist es nötig, diese Dosis nach 3—4 Stunden zu wiederholen. Kindern gibt man 0,02—0,15 g.

Als Analgetikum schwankt die erforderliche Menge zwischen 0,3 und 0,5 g. Mehr als 0,5 g braucht man selbst in den schwersten Fällen kaum anzuwenden; um die Schmerzen zu beseitigen, genügt meist die Dosis von 0,3 g.

Bequemste und billigste Dosierungsart: Pyramidon-Tabletten à 0,1 g in Originalflakons zu 20 und 100 Stück oder in Originalröhrchen zu 10 Stück à 0,3 g.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. ① Pyramidon 0,3 D. tal. dos. Nr. X S. 2—3mal tägl. 1 Pulver in einem halben Glase Wasser zu lösen und im Laufe einer Stunde auszutrinken (Kobert).	Fieber jeder Art. Spezifikum gegen das Fieber der Tuberkulösen u. Typhösen (Rp. ①—③)	Rp. ⑤ Pyramidon 0,4 Butyr. Cacao 2,0 M. f. suppositorium. D. tal. suppos. Nr. IV. DS. Pyramidon-Zäpfchen (Ritter).	Gelenkrheumatismus.
Rp. ② Pyramidon 3,0 Succ. Citri 20,0 Aqu. dest. ad 150,0 MDS. 2—3mal tägl. 1 Eßlöffel voll zu nehmen (für Kinder).		Rp. ⑥ Pyramidon 0,3 (—0,5) D. tal. dos. Nr. X S. Im Beginn des Anfalles 1 Pulver zu nehmen.	Migräne, Trigeminusneuralgie, Kopfschmerzen aus verschiedenen Ursachen, Neuritiden, lanzinierende Schmerzen der Tabiker, Menstruationsbeschwerden, Asthmaanfälle, Gastralgien, Zahnschmerzen (Rp. ⑥—⑧)
Rp. ③ Pyramidon 3,0 Aqu. dest. ad 90,0 MDS. 2—3mal tägl. 1 Teelöffel bis 1 Eßlöffel voll zu nehmen.		Rp. ⑦ Tabl. Pyramidon. comp. 0,1 Nr. C (Originalpckg.) S. Nach Bedarf 2—3mal tägl. 3 Tabletten in einem halben Glase Wasser zu lösen und beim Beginn der Schmerzen auf einmal zu nehmen.	
Rp. ④ Pyramidon 0,3 (—0,4) D. tal. dos. Nr. X S. Zweistündlich 1 Pulver Tag und Nacht gereicht (Valentini).	Typhus bei Erwachsenen (Kinder erhalten entsprechend geringere Dosen.)	Rp. ⑧ Tabl. Pyramidon. comp. 0,1 Nr. XX (Originalpackung). S. wie vorstehend.	

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (8) Tabl. Pyramidon. comp. . . . . 0,3 Nr. X. Originalpackg. S. Nach Bedarf eine Tablette in einem halben Glase Wasser gelöst zu nehmen.	Migräne, Trigeminusneuralgie, Kopfschmerzen aus verschiedenen Ursachen, Neuritiden, lanzinierende Schmerzen der Tabiker, Menstruationsbeschwerden, Asthmaanfälle, Gastralgien, Zahnschmerzen.	Rp. (11) Pyramidon. salicylic. 0,5 (–0,75) D. tal. dos. Nr. VI. S. 2–3mal tägl. 1 Pulver. — Rp. (12) Tabl. Pyramidon. salicylic. comp. . 0,25 Nr. XXI. Originalpackg. S. Nach Bedarf 2–3 Tabletten in etwas Wasser.	Akuter und chronischer Gelenkrheumatismus, Muskelrheumatismus, Gicht, Neuralgien, Pleuritis exsudativa, Pleuritis sicca.
Rp. (9) Pyramidon . . . 1,5 Aqu. dest. . . . 180,0 Sir. Rub. Idaei . 20,0 MDS. 2stündlich einen Eßlöffel voll zu nehm. (Franck).	Gliederschmerzen, Kopfschmerzen, Ischias, Neuralgien.	Rp. (13) Pyramidon. bicamphoric. 0,25 (–1,0) D. tal. dos. No. VI S. Nach Bedarf 2–3mal täglich ein Pulver.	Profuse Schweißausbrüche und Fieber der chronisch fieberhaft Erkrankten, besonders der Phthisiker.
Rp. (10) Pyramidon . . . . 1,0 Coff. natr. salicyl. 0,5–0,75 Aqu. dest. . . . 180,0 Sir. Rub. Idaei . . 20,0 MDS. 2–3stündlich einen Eßlöffel voll zu nehmen (Franck).	Wie vorstehend, bei Erwachsenen.	Rp. (14) Tabl. Pyramidon. bicamphoric. comp. 0,25 Nr. XXV Originalpackg. S. Nach Bedarf 3–4 Tabletten in etwas Wasser.	

Klinisches.

I. Pyramidon als Antipyretikum.

Prof. Dr. Kobert (Deutsche Ärzte-Zeitung 1899 Heft 2) weist in seinen „Pharmakotherapeutischen Rückblicken" nach, daß Pyramidon nicht schädigend auf Blut und Herz wirke. Er schreibt: Für das Pyramidon übernimmt der Unterzeichnete die Verantwortung, daß es bei der nachstehend bezeichneten Darreichungsart und Dose das Blut nicht im mindesten schädigt und das Herz eher im günstigen als im ungünstigen Sinne beeinflußt. Obwohl in der von ihm 2 Jahre lang geleiteten Brehmerschen Heilanstalt (Görbersdorf) die Normalkur der *Tuberkulose*, wenn möglich, ohne Arzneimittel verlief und noch verläuft, so gibt es doch, wie in jedem Krankenhause, wo Schwertuberkulöse nicht prinzipiell ausgeschlossen sind, stets eine Anzahl von Patienten, deren Fieber

nur unter Beihilfe arzneilicher Mittel beseitigt werden kann. Unter den dabei in Betracht kommenden Mitteln erwies sich dem Autor das Pyramidon weitaus als das beste. Wo dieses nicht wirkte, war überhaupt das Fieber nicht mehr zu beseitigen. Die beste Form der Anwendung ist folgende: Man löst 0,2–0,3 g des keineswegs unangenehm schmeckenden Mittels in einem halben Glase Wasser und trinkt diese Lösung im Laufe einer Stunde schluckweise aus, so daß also höchstens zentigrammatische Dosen auf einmal zugeführt werden. Zusatz von Wein, Zucker oder anderen Geschmackskorrigentien ist erlaubt, aber nicht nötig. Der Magen braucht nicht leer zu sein. Der beste Zeitpunkt für die Darreichung des Mittels ist kurz vor Beginn des Anstieges des Fiebers. Schüttelfrost tritt nach dem Mittel nie auf. Falls die Darreichung auf der Höhe des Fiebers geschah, kommt es zu Schweißausbruch; falls die Darreichung schon beim Beginn des Anstieges erfolgte, und durch dünne Betten und offengehaltene Fenster die Kur unterstützt wird, fühlt der Patient wohl die eintretende Erweiterung seiner Hautgefäße als Wärme der Haut, es kommt aber nur zu unbedeutender oder gar keiner Schweißabsonderung. Im Laufe des Tages können 0,6–0,8 g verabfolgt werden. – Bei mehrwöchentlicher Darreichung wurde mehrfach eine Steigerung des Körpergewichtes selbst solcher Patienten wahrgenommen, welche bis dahin bei gleicher Küche fortwährend abgenommen hatten. Es gelang eben, die Stunden der Mahlzeit fieberfrei zu machen und dadurch den sonst fehlenden Appetit wachzurufen. Das Pyramidon *wirkte* hier also *indirekt als Stomachikum.* Bei anderen Patienten, die sonst in der Nacht vor Fieber nicht schlafen konnten, wirkte es *indirekt als Schlafmittel.* Bei noch anderen, die sonst wegen Fieber immer ans Bett gefesselt waren, ermöglichte es Bewegung im Freien und trug dadurch außerordentlich zur Euphorie bei.“ Verfasser hat die antipyretische Wirksamkeit des Pyramidons bei Phthise auch mit der andrer Antipyretika, Phenazetin, Phenokoll, Antifebrin, Chinin etc. verglichen und findet, daß das Pyramidon meist geradezu überraschend wirkt, daß es mitunter dauernde Entfieberung selbst noch nach mehrtägigem Aussetzen der Droge zuwege bringt.

Dr. L. Kétly (Die Heilkunde, Wien 1899) berichtet aus der II. med. Universitätsklinik des Prof. v. Ketly, Budapest,

über Pyramidon als Antipyretikum, daß es beim *Fieber der Phthisiker* in Dosen von 0,15–0,3 g ohne unangenehme Erscheinungen und ohne Gefahr verabfolgt werden kann; es setzt die Temperatur langsam und gleichmäßig herab und läßt sie nach dem Abfall nur langsam wieder ansteigen. Die Fiebertemperatur fällt während 2–3 Stunden um 1,5–2°, und bleibt diese Temperatur während 4–6 Stunden bestehen. – Verfasser kommt zu dem Resultate: „Wir können also das Pyramidon bei Phthisis und bei anderen *mit Fieber einhergehenden chronischen Erkrankungen* in Dosen von 0,15–0,2–0,3 g auch 3–4mal des Tages als sehr gutes Antipyretikum empfehlen, denn wir erreichten auch dort ein gutes Resultat, wo andere früher ausprobierte Mittel keine so gute, ohne Nebenerscheinungen einhergehende Wirkung hervorriefen und die Temperatur nicht so langsam und dauernd hinunterbrachten."

Dr. E. Feuerstein (Zentralblatt für die gesamte Therapie, Wien, Oktober 1897) hat Pyramidon als Antipyretikum geprüft und bezeichnet es als ein brauchbares und sicher wirkendes *Fiebermittel.* Unangenehme Nebenwirkungen wie bei anderen derartigen Medikamenten sind bei den angewandten Dosen (0,3 g) in keinem der Fälle beobachtet worden.

Dr. L. Pohl (Wiener ärztlicher Central-Anzeiger 1898, No. 19) hat Pyramidon bei *Phthisen* und Fällen von *Angina follicularis* angewandt und zieht es als Antipyretikum allen anderen Medikamenten vor, da es im Gegensatz zu diesen eine günstige Einwirkung auf die Zirkulation hat. Auch bei einigen Fällen von *Pneumonie* hat er das Pyramidon mit gutem Erfolge verordnet, so daß er in ihm nicht nur ein gutes antithermisches, sondern auch ein anerkennenswertes antifebriles Heilmittel sieht.

Priv.-Doz. Dr. Suchannek (Reichs-Medizinal-Anzeiger, 15. April 1898) hat das Pyramidon in einer ganzen Reihe von Fällen bei *Lungentuberkulose, Larynxtuberkulose, Erysipel, Influenza etc.* angewendet – er gab stets nur einmal 0,4 g – und hat dabei die Erfahrung gemacht, daß die meisten Patienten nicht nur die langsam ohne Kollaps und fast ohne jeden Schweißausbruch eintretende Entfieberung wohltätig empfanden, sondern auch die allgemeine Euphorie und das Fernbleiben lästiger Kopfschmerzen priesen.

Dr. J. Pollak (Wiener klinische Wochenschrift 1900, No. 3) berichtet aus der Heilanstalt Alland über *zahlreiche Fälle von fiebernden Phthisikern*, bei denen das Pyramidon mit gutem Erfolge angewendet worden ist; in einigen Fällen konnte nach einer dreiwöchigen Darreichung von 0,5g Pyramidon das Mittel ausgesetzt werden, ohne daß dann wieder Fieber auftrat.

Dr. Fritz Köhler (Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 50) tritt als Chefarzt der Lungenheilanstalt Holsterhausen lebhaft dafür ein, das *Fieber der Phthisiker* durch Antipyretika zu bekämpfen, von denen er das Pyramidon wegen seiner langsam eintretenden Wirkung den anderen vorzieht. Durch diese Medikation gelingt es, die Temperatur so zu regeln, daß den Tuberkulösen eine vorsichtige Bewegung im Freien ermöglicht wird, die ganz besonders gut auf das subjektive Wohlbefinden der Patienten einwirkt. Ferner wirkt die Darreichung von Antipyretizis auch insofern sehr günstig ein, als die Kranken, wenn sie fieberfrei sind, viel größeren Appetit zeigen und dadurch viel leichter eine ausreichende oder sogar eine Überernährung möglich machen. – Verfasser betont noch, daß diese günstigen Resultate der medikamentösen Fieberbehandlung der Phthisiker nicht nur in der Anstaltsbehandlung, sondern auch in der Privatpraxis zu erzielen sind.

Prof. Lépine (Lyon Médical 1897, No. 24) hat nach eingehenden Tierversuchen das Pyramidon sehr häufig angewendet. Bei *Typhus abdominalis* verabreichte er es zugleich in Verbindung mit kalten Bädern, in der Absicht, etwaigen exzessiven Temperatursteigerungen vorzubeugen. Eine Dosis von 0,25–0,3 g bewirkte ohne schädliche Nebenwirkungen eine zeitweilige Temperaturherabsetzung. In einem Falle, wo die Patientin jede Kaltwasserbehandlung verweigerte, gab er Pyramidon als einziges Heilmittel. Die Patientin bekam 0,25 g Pyramidon alle 3 Stunden, so oft die Temperatur 39° überstieg. Schon am 3. Tage fiel die Temperatur einigemal unter 39°, so daß weniger Pyramidon gegeben werden konnte; vom 14. Tage an wurden täglich nur noch 2 Dosen gegeben, und am 17. Tage konnte das Mittel ganz ausgesetzt werden. Während der ganzen Dauer der Erkrankung konnten nie irgendwelche unangenehmen Nebenwirkungen beobachtet werden.

Dr. Johann Hirschkron (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung, 26. März 1901) nahm bei der letzten Influenzaepidemie Gelegenheit, die antipyretische Wirkung des Pyramidons zu studieren. Er fand das Pyramidon 3mal so wirksam wie Antipyrin. Nach Gaben von 0,3 g 2mal, höchstens 3mal täglich erfolgte in 2—3 Stunden ein Temperaturabfall von 0,5—3,0° C. Die Wirkung des Pyramidons ist entschieden milder, abstufbarer und weitaus andauernder als die des Antipyrins. Verfasser verwendete Pyramidon als Antipyretikum auch in 2 Fällen von *Pneumonie*, 16 Fällen von *Bronchitiden*, bei einem Falle von *akutem Gelenkrheumatismus* und bei 4 Fällen von *Lungentuberkulose*. Die Wirkung war stets prompt und ohne Nebenerscheinungen.

Dr. Bertherand (Bulletin de la Société de Thérapeutique, Januar 1901) gibt dem Pyramidon vor allen anderen Mitteln den Vorzug, da es die Temperatur ohne Schweißausbruch herabsetzt. Auch Herzaffektionen sind nach ihm keine Kontraindikation gegen das Pyramidon, da er trotz sorgfältiger, gerade daraufhin gerichteter Untersuchungen nie die geringste schädliche Beeinflussung der Zirkulation gesehen hat. — Auch Dubois (ibidem) ist mit der Wirkung des Pyramidons sehr zufrieden; die antipyretische Wirkung tritt langsamer ein als beim Antipyrin, dauert aber auch länger an.

Dr. Gerest (Loire Médicale, 15. November 1900) hat Pyramidon systematisch bei einer Reihe von *Typhuskranken* geprüft und sehr zufriedenstellende Resultate erhalten. Gerest, der überzeugter Anhänger der Fieberbehandlung mittels Bäder ist, hat das Mittel bei solchen Patienten angewendet, die sich zu dieser Behandlung durchaus nicht bewegen ließen. Er ließ die Patienten, bei denen dreistündlich die Temperatur gemessen wurde, jedesmal 0,25 g Pyramidon in Pulverform einnehmen, wenn die Temperatur 39° erreichte. Fast nie brauchte bei dieser Darreichungsweise mehr als 1 g pro die gegeben zu werden.

Prof. Huchard (La Semaine Médicale, 8. Mai 1897) ließ Pyramidon selbst in Fällen von *Herz- und Nierenaffektionen* anwenden und hat nie üble Wirkungen davon gesehen.

Dr. Beniasch (Zeitschrift für klinische Medizin 1901, Heft 1 und 2) veröffentlicht aus der Klinik von Prof. Dr. Trütschel eine

Untersuchung über den *Einfluß der Antipyrese auf die Agglutinationskraft des Blutes beim Typhus.* Er kommt zu dem Schlusse, daß die Antipyretika, von denen er das Pyramidon verwendet, die Agglutinationskraft nicht herabsetzen, und hält die ablehnende Haltung vieler Kliniker gegenüber der medikamentösen Therapie bei Typhus nicht für gerechtfertigt.

Dr. K. Korowicky (Russki Wratsch 1899, No. 50/51) berichtet über Pyramidon, das er mit stets gutem Erfolge überall da anwenden konnte, wo eine dauernde und gründliche Herabsetzung der Temperatur indiziert war, so in vielen Fällen von *Typhus abdominalis, Typhus exanthematicus, Pneumonia crouposa, Phthisis pulmonum, Erysipelas, Neuritis multiplex, Rheumatismus articulorum.* Nach Einnahme von 0,25—0,4 g Pyramidon tritt eine langsame, meist 1—2° erreichende Temperaturherabsetzung ein, die 4—6 Stunden anhält, um dann wieder langsam in die Höhe zu steigen; indessen erreicht sie nur selten ihre frühere Höhe. Häufig ist die Temperaturherabsetzung von Schweißausbruch begleitet. Nie sah Verfasser nach Pyramidon Herzschwäche eintreten, vielmehr wird der Puls langsamer, voller und weicher. Desgleichen konnte Verfasser niemals irgendeinen nachteiligen Einfluß des Pyramidons auf die Nieren konstatieren.

Bei Typhösen schwinden schon nach wenigen Pyramidongaben *Kopfschmerzen und Benommenheit,* auch wirkt es beruhigend auf das ganze *Nervensystem.*

Bei Tuberkulösen trat eine Verminderung der *pleuritischen Schmerzen* ein, oft hörten auch *Husten und Atemnot* auf und der *Appetit* besserte sich.

Hervorzuheben ist die absolute Gefahrlosigkeit des Pyramidons.

Dr. W. Lublinski (Therapeutische Monatshefte 1901, pag. 513) berichtet über 36 mit Pyramidon behandelte, sorgfältig beobachtete Fälle von *Phthise.* In der überwiegenden Anzahl der Fälle war die Anwendung von Pyramidon von günstigem Erfolge begleitet.

Dr. Luigi Silvagni (Bullettino delle Scienze Mediche di Bologna 1902 Serie VIII, Vol. II) gibt dem Pyramidon vor allen anderen Antipyretizis bei *Typhus* den Vorzug, da es in Dosen von 0,5 g nicht nur die Temperatur zur Norm bringt, sondern

auch stundenlang auf derselben erhält. Das Fieber steigt nur ganz allmählich wieder an, ohne daß jemals Schüttelfrost eintritt. Die in der Universitätsklinik von Bologna, Direktor Prof. Augusto Murri, mit Pyramidon erzielten Resultate sind sehr günstig.

Dr. L. Byk (Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 3) hat einen Fall von schwerem *Typhus* bei einem 12jährigen Knaben ausschließlich mit medikamentöser Antipyrese zur Heilung gebracht. Während 3 Antipyrinpulver à 0,75 g nur eine geringe Remission zuwege brachten, reichten zwei im Verlaufe einer halben Stunde gegebene Pyramidonpulver à 0,3 g aus, um während der Nacht die Temperatur um 4° zu erniedrigen. Dabei war dieser starke Abfall von keinerlei unangenehmen Nebenwirkungen begleitet. Der Puls war voll und kräftig geblieben, der Schweißausbruch war mäßig. Das Sensorium war ganz frei geworden. Das Abfallen der Temperatur erfolgte ganz allmählich ebenso wie der Wiederanstieg am folgenden Tage, so daß Schüttelfröste durchaus vermieden wurden. — Verfasser betont noch, daß während der ganzen Krankheitsdauer trotz fortwährenden Pyramidongebrauchs — außer dem von Anfang an verabreichten Wein — kein Analeptikum nötig war. Er schreibt: „Ich glaube deshalb, daß ich schon auf Grund der einen Beobachtung berechtigt bin, den Kollegen in der Privatpraxis die Anwendung des Pyramidons bei Typhus abdominalis in erster Reihe zu empfehlen."

Dr. A. Blanc (Inaugural-Dissertation, Paris 1903) behandelte eine Reihe von *Erysipelfällen* und *Parotitiden* mit Pyramidon und erzielte damit stets sehr baldige Heilung. Er kommt auf Grund eigener Erfahrung und der klinischen Berichte dahin, daß es für Pyramidon — mit Ausnahme bei Diabetes — überhaupt keine Kontraindikation gibt; selbst bei akuter und chronischer Nephritis kann man es ohne Gefahr verordnen. Er zieht deshalb das Pyramidon allen anderen Antipyretizis und auch den kalten Bädern bei weitem vor, da es im Gegensatz zu den anderen Antipyretizis den Stoffwechsel befördert.

Prof. Dr. Valentini (Deutsche medizinische Wochenschrift 1903 No. 16) hat eine Reihe von *Typhusfällen* systematisch mit Pyramidon behandelt. Veranlaßt haben ihn hierzu die vielen

Nachteile, die mit der Bäderbehandlung verknüpft sind. Die streng nach den Brandschen Vorschriften behandelten Patienten leiden subjektiv sehr stark, und häufig sieht man auch Kollapszustände bei ihnen auftreten. Die symptomatische Beeinflussung des Sensoriums und die Herabsetzung der fieberhaften Körpertemperatur ist ebenfalls keine sehr große. Die Behandlung mit Pyramidon leistete ihm dagegen wesentlich mehr. „Wir erreichen damit eine völlige oder fast völlige Entfieberung des Kranken im Verlaufe von 24 Stunden, die dann dauernd während des ganzen Krankheitsverlaufes festgehalten wird. Dabei wird nun das Sensorium der Kranken ganz auffallend günstig beeinflußt. Selbst *delirierende Kranke* werden vollkommen klar und frei und behalten kaum ein Krankheitsgefühl zurück. Wir haben niemals die geringste schädliche Wirkung beobachtet, trotzdem Kranke 4—5 Wochen lang fortgesetzt ihre Dosen bekamen." Verfasser teilt die Patienten in 3 Gruppen, je nach der Schwere der Erkrankung. Bei den ersten, den leichteren Fällen, verschwand unter Pyramidon jegliches Krankheitsgefühl und die Patienten hielten sich selbst für vollkommen genesen; dieser Zustand hielt an, bis sie beschwerdelos in die Rekonvaleszenz eintraten. — Fast genau denselben Erfolg erreichte Verfasser bei den mittelschweren bis schweren Typhen. Auch bei ihnen sank innerhalb 24 Stunden die Temperatur zur Norm, das Sensorium wurde frei, und nach 2 Tagen war fast nie eine Spur des Status typhosus mehr zu erkennen. „Bei diesen beiden Gruppen sind die symptomatischen Erfolge als geradezu ideal und zauberhaft zu betrachten." — „Bei den allerschwersten Fällen waren die Erfolge zwar nicht immer so glatt, dürfen indes gegenüber der Schwere der Erkrankung beinahe noch höher angeschlagen werden, wie bei den anderen Gruppen. — Auch bei diesen allerschwersten Fällen sinkt die Temperatur in einem Tage stark herab, erreicht aber meist nicht die Norm, sondern schwankt zwischen 38 und 39°, um erst nach mehreren Tagen sich der Norm zu nähern. Der Puls wird meist nicht erheblich, aber doch etwas günstig beeinflußt. Das Sensorium wird wunderbar verändert. Am nächsten Tage schon hat das Delirieren aufgehört. — Gerade für diese Gruppe halte ich daher die Pyramidonbehandlung für außerordentlich segensreich, da die Bäderbehandlung von solchen Patienten gar nicht selten schlecht vertragen, und die Herzschwäche durch sie noch verschlechtert wird." — Als das Wichtigste bei der Pyra-

midonbehandlung bezeichnet Verfasser, daß man das Medikament Tag und Nacht in regelmäßigen Zwischenräumen geben muß und zwar 0,2–0,3–0,4 g in wässeriger Lösung. Er hat bei dieser Anwendungsweise das Pyramidon sieben Wochen lang gegeben, ohne Schädlichkeiten zu beobachten.

Seine Resultate faßt Prof. Valentini in folgenden Schlußsätzen zusammen:

I. Man kann durch fortgesetzte, Tag und Nacht in zweistündlichen Zwischenräumen gereichte Dosen von Pyramidon bei allen Fällen von Typhus abdominalis die Temperatur auf die Norm oder fast auf die Norm herabdrücken. Dadurch wird auch der Puls und das Sensorium sehr günstig beeinflußt, die Pflege hervorragend erleichtert.

II. Ungünstige Wirkungen des Mittels kommen nicht zur Beobachtung.

III. Eine spezifische Wirkung auf den Unterleibstyphus scheint nicht zu bestehen, jedoch haben wir den Eindruck, daß der ganze Krankheitsverlauf sehr günstig beeinflußt wird.

IV. Die Auswahl der richtigen Dosis erfordert wie bei jeder medikamentösen Behandlung eine gewisse Übung. Die richtige Dosis ist die, bei der der Kranke dauernd fieberfrei ist. Bei Kindern genügen dazu 0,1–0,2 g zweistündlich, bei Erwachsenen 0,3–0,4 g, je nach der Schwere des Falles. Man gebe anfangs dreiste Dosen, da auch ein Sinken der Temperatur (35°) keinen Schaden bringt. Ist der Kranke einige Tage fieberfrei, so kann man die Dosis ermäßigen.

V. Wenn man annehmen darf, daß die Fieberperiode abgelaufen ist, so kann man das Medikament ein- bis zweimal probeweise aussetzen; man läßt es aber erst dauernd fort, wenn der Kranke fieberfrei bleibt.

Dr. J. Rembe (Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 24). Zu der vorstehenden Arbeit Valentinis bemerkt der Verfasser folgendes: „Mag nun Thallin oder Pyramidon den Vorzug verdienen, jedenfalls schließe ich mich voll und ganz dem Wunsche Valentinis an, daß die Anhänger der Bäderbehandlung einmal einen Versuch mit der Pyramidon-Behandlungsmethode bei Typhus machen möchten. Ich bin überzeugt, daß selbst bei dem enragiertesten Wasserschwärmer bald eine Bekehrung eintreten wird.

Dr. Müller (Deutsche Praxis 1903, No. 22, pag. 680) hat sich in mehr als 300 Fällen verschiedenartigster fieberhafter Erkrankungen von der stets sicheren antipyretischen Wirkung des Pyramidons überzeugt. Ausgezeichnet hat sich ihm auch das Pyramidon in 70 Fällen von *Masern*, welche von schweren *Anginen*, *Bronchitiden* und *Pneumonien* begleitet waren, bewährt. Dosis 0,1—0,3 g, je nach Alter, dreimal in halbstündigen Pausen abends zu nehmen.

In sämtlichen Fällen wurden durch Pyramidon die gleichzeitig bestehenden heftigen *Kopfschmerzen* beseitigt, und die Herz- und Pulstätigkeit angeregt.

Mit gleich gutem Erfolg verordnete der Verfasser das Pyramidon in Dosen von 0,5—0,6 g 4—6 mal täglich in schweren Fällen von *Gelenkrheumatismus* mit *Endokarditis*, *Migräne* und *Trigeminusneuralgien*.

„Am deutlichsten kam die analgetische Wirkung des Pyramidons und seine Bedeutung als Nervenmittel bei einer äußerst schweren Erkrankung der tiefen Nackenmuskulatur, gegen welche alle anderen angewandten Mittel absolut nutzlos waren, zum Ausdruck. In diesem Falle wurden während 3 Monate täglich 4—6 g Pyramidon verabfolgt, worauf die Krankheit behoben wurde, und auch kein Rückfall mehr eintrat. Eine Nebenwirkung des Pyramidons konnte ich auch in diesem Falle, trotz der großen und lange Zeit hindurch gereichten Dosen des Mittels nicht beobachten. Es kann das Pyramidon sicherlich als ein ungefährliches, sicher wirkendes Antipyretikum und Antineuralgikum bezeichnet, und dessen Verwendung warm befürwortet werden."

Dr. Henri Eggli (Monographie, Paris 1903) stellte es sich zur Aufgabe, den Einfluß des Pyramidons auf *typhöses Fieber* klinisch zu erforschen, angeregt teils durch die Dissertation Burgs, teils durch die Resultate, die Gerest während 3 Jahre in den Hôpitaux de Saint-Etienne und seiner Privatklientel gesammelt hatte. Er schließt sich in seinem Urteil demjenigen der früheren Autoren vollkommen an. Die fiebererniedrigende Wirkung des Pyramidons (bei Erwachsenen 0,25 g. und bei Kindern 0,2 oder 0,1 g durchschnittlich alle 3 Stunden) war fast stets ausreichend, um die Norm wieder herbeizuführen. Zweckdienlich erscheint dabei morgens und abends noch ein kaltes Bad.

Bleibt die bestehende Diarrhoe auch noch Pyramidon noch konstant, so kann man sie mit 1 Löffel Kalkwasser in einem Glase Milch sistieren.

Obstipation erfordert besondere Behandlung, empfehlenswert ist Kalomel, 0,5—1,0 g, was sich mit Pyramidon anstandslos verträgt.

Bei Komplikationen wie *Laryngitis, Bronchitis, Kongestionen, Broncho-Pneumonie* braucht Pyramidon nicht ausgesetzt zu werden, ebensowenig bei *Myokarditis* oder bei *Nephritis*. Was letztere anbetrifft, so wurde in allen Fällen von bestehender *Albuminurie*, selbst in höheren Graden, dieses Symptom schon nach kurzer Zeit gänzlich zum Schwinden gebracht. Das Herz wird niemals ungünstig beeinflußt.

Nervöse Erscheinungen, Kopfschmerzen, Delirien, Schlaflosigkeit schwinden bald und machen spontan einem Wohlbefinden Platz. Der gesamte Verlauf jener schweren Erkrankung kann daher zu einem für den Patienten ungleich erträglicheren gestaltet werden, so daß zu wünschen ist, daß die Pyramidonbehandlung wo nur irgend möglich angewandt wird, besonders dann, wenn aus irgendeinem Grunde die Bäderbehandlung kontraindiziert oder undurchführbar ist.

Dr. Reinburg (Les Nouveaux Remèdes 1903, No. 19) tritt ebenfalls warm für die Behandlung des *Typhus* mit Pyramidon ein. Er verordnet es in Dosen von 0,25 g für Erwachsene, 0,1 g für Kinder unter 10 Jahren und 0,2 g für Kinder über 10 Jahre, 4 mal täglich zu nehmen. Der Verfasser betont, daß er keinerlei schädigende Wirkung vom Pyramidon gesehen hat. Nach seinen Beobachtungen bewirkt das Pyramidon eine reichliche Harnsekretion unter gleichzeitigem *Verschwinden der Eiweißausscheidungen.*

Prof. Dr. Rich. Schulz (Zeitschrift für Krankenpflege 1904, Band XXVI, No. 5) antwortet auf die Frage „Ist die Angabe des Reichsmedizinalkalenders (1904) richtig, daß Pyramidon bei Tuberkulose kontraindiziert ist?" wie folgt: „Vorstehende Frage muß ich mit einem entschiedenen ‚Nein' beantworten. Seit Kobert auf dem Tuberkulosekongreß zu Berlin im Jahre 1899 das Pyramidon gegen das *Fieber der Lungentuberkulösen* empfahl, habe ich von demselben auf meiner Abteilung des Herzoglichen Krankenhauses in solchen Fällen den ausgiebigsten Gebrauch gemacht und zwar mit ausgezeich-

netem Erfolge. Ich beabsichtigte gerade eine das Pyramidon bei dieser Krankheit empfehlende Mitteilung zu schreiben, als mir die im Reichsmedizinalkalender behauptete, angebliche Kontraindikation des Mittels bei Tuberkulösen bekannt wurde. Meine Absicht werde ich nun demnächst um so lieber ausführen, damit dieses wertvolle Mittel unserm Arzneischatz bei der Behandlung fieberhafter Lungentuberkulösen erhalten bleibt."

Idem (Zeitschrift für Krankenpflege 1904, Band XXVI, No. 11) schreibt im Anschluß an vorstehende Mitteilung: „In unseren modernen Krankenhäusern läßt sich durch möglichst gute Verpflegung, durch ausgiebige Freiluftkur auf den gedeckten Veranden viel erreichen. Die Patienten erholen sich, nehmen an Körpergewicht zu und im Anfang der Behandlung vorhanden gewesenes Fieber verschwindet allmählich.

Oft bleibt aber auch ein mehr oder minder hohes remittierendes Fieber bestehen. Wohl alle Kollegen, welche viel derartige Patienten zu behandeln hatten, werden es in früheren Jahren gleich mir mit Bedauern empfunden haben, diesem Fieber machtlos gegenüberzustehen. Alle die zahlreichen Antipyretika, mit welchen in den letzten Jahrzehnten der medizinische Markt überschwemmt worden ist, erwiesen sich als nutzlos, und so gab ich es schließlich überhaupt auf, das Fieber durch Medikamente zu bekämpfen, mir sagend, daß es wohl unmöglich sein müsse, das Fieber, hervorgerufen durch den Krankheitsprozeß in der Lunge, zu beseitigen und so den Zustand des Kranken günstig zu beeinflussen.

Da empfahl Kobert auf dem ersten internationalen Tuberkulosekongreß zu Berlin im Jahre 1899 zur *Bekämpfung des Fiebers der Lungentuberkulösen* sehr warm das Pyramidon.

Mit großem Mißtrauen begann ich nach meiner Rückkehr von Berlin die Behandlung meiner Kranken mit diesem Medikament, und meine Erfahrungen gestalteten sich so günstig, daß ich es die ganzen Jahre hindurch stets verordnete, meinen Assistenten die ausgezeichnete Wirkung wieder und wieder demonstrieren konnte und es nicht mehr aus unserem Arzneischatz verschwinden sehen möchte.

Kommt ein Tuberkulosekranker mit mehr oder weniger hohem Fieber ins Krankenhaus, so lasse ich ihn zunächst strenge Bettruhe einhalten, wodurch häufig schon nach wenigen Tagen Entfieberung eintritt. Bleibt das Fieber aber trotzdem nach 5–6 Tagen unverändert bestehen, so gebe ich nach Koberts

Vorschrift, wenn die höchste Temperatur in die Nachmittagsstunden fällt, nach der Mahlzeit 0,3 g Pyramidon in einem halben Glas Wasser, welches langsam, schluckweise innerhalb einer halben Stunde getrunken werden muß. In zahlreichen Fällen ist der Verlauf so, daß oft schon nach einem Tage, bisweilen erst nach 2—3 Tagen Entfieberung eintritt. Hat dieselbe einige Tage angehalten, so kann man versuchsweise das Pyramidon einmal aussetzen. Bisweilen tritt dann sofort wieder eine Fiebersteigerung ein, und das Mittel muß in derselben Weise weitergegeben werden. Zweckmäßiger ist es deshalb, nach einer Reihe fieberfreier Tage nur die Hälfte der bisherigen Dosis, 0,15 g Pyramidon zu geben und auch dieses, wenn Fieberfreiheit bleibt, nach einiger Zeit fortzulassen. In zahlreichen Fällen bleibt dann der Patient vollständig fieberfrei, selbst wenn ihm Aufstehen erlaubt wird.

In vielen Fällen genügt 0,3 g Pyramidon zur Erzielung dieses Resultates nicht, dann muß 0,5 g gegeben werden, nach einer Reihe fieberfreier Tage 0,25 g und, wenn Patient weiter fieberfrei bleibt, 0,125 g, welches schließlich fortgelassen werden kann. In Fällen, bei denen die höchste Temperatur in die Morgenstunde fällt, also ein Typus inversus besteht, muß das Pyramidon in derselben Dosis früh morgens gegeben werden, um das gleiche Resultat zu erzielen. Fällt die höchste Temperatur in die Mittagsstunde, so muß das Medikament vormittags gegeben werden. In der vorstehend beschriebenen, glatten Weise erfolgt die Entfieberung bei abendlichen Temperaturen von 38—38,5° C. Sind hingegen abendliche Temperaturen von 39° C und darüber vorhanden, so sind auch wohl zwei Dosen Pyramidon von 0,3—0,5 g, morgens und mittags gegeben, erforderlich, ja in schweren Fällen auch drei solcher Dosen. Aber auch in solchen schweren Fällen, dem III. Turbanschen Stadium entsprechend, habe ich Entfieberung, Zunahme des Körpergewichts und schließlich Fieberfreiheit nach allmählichem Fortlassen des Mittels beobachtet. Aber selbst, wenn letzteres Resultat nicht erreicht wird, ist zeitweise Fieberfreiheit oder die Erreichung niedrigerer Temperaturen bei Darreichung des Mittels für solche Kranke als ein großer Gewinn zu betrachten, insofern es ihre Hoffnung belebt, wenn sie sehen, daß sie durch das Medikament fieberfrei oder nahezu fieberfrei werden. Daß es in sehr schweren Fällen manchmal ganz oder fast ganz wirkungslos bleibt, brauche ich wohl nicht hervorzuheben.

Das Hauptgebiet der Anwendung findet das Mittel bei den mittelschweren Fällen, von welchen ich schon eine Anzahl fieberfrei einem Sanatorium zur Weiterbehandlung überweisen konnte, während ich sie im Anfang für eine Volks-Sanatoriumkur als ungeeignet halten mußte.

Üble Nebenwirkungen habe ich bei der Pyramidonbehandlung nie gesehen, es ist mir deshalb unerfindlich, weshalb Liebreich das Pyramidon im Reichsmedizinalkalender als kontraindiziert bei der Tuberkulose bezeichnete. Vereinzelt wurde nach längerem Gebrauch bei manchen Kranken ein Urin beobachtet, der seinem Aussehen nach an Hämatoporphyrinurie erinnerte. — (Siehe die folgende Arbeit.) In einem Falle bekam der Kranke nach längerem Gebrauch jedesmal nach dem Einnehmen Urtikaria. Manche Kranke klagten über starke Schweiße. In diesen Fällen wurde dann statt des einfachen Pyramidons das Pyramidon. bicamphoricum in entsprechend erhöhter Dosis (0,75—1,0 g) gegeben. Im Verhältnis zu den guten Wirkungen des Medikamentes waren diese Zwischenfälle von gar keinem Belang.

Ich kann den Herren Kollegen das Mittel zur Behandlung fieberhafter Tuberkulöser daher nur warm empfehlen."

Prof. Dr. Kobert (Zeitschrift für Krankenpflege 1904, No. 11, pag. 420/21) bemerkt zu vorstehendem Aufsatze noch folgendes: „Gerade weil ich die Schulzsche Arbeit für so wichtig halte, möchte ich auf einen kleinen Irrtum derselben aufmerksam machen, da dieser imstande sein könnte, einzelne Leser kopfscheu zu machen. Schulz führt nämlich aus, daß im Harn der Patienten ein *roter Farbstoff* auftreten kann, und spricht die Vermutung aus, daß dies Hämatoporphyrin sein könnte. Wäre diese Vermutung richtig, so müßte das Pyramidon als Blutgift bezeichnet werden und hätte dann nur einen zweifelhaften Wert. Der betreffende Farbstoff ist jedoch, wie schon vor drei Jahren von M. Jaffé festgestellt worden ist, identisch mit der von Knorr durch Oxydation von 1 Phenyl-, 3 Methyl-, 4 Amino-, 5 Pyrazolon künstlich gewonnenen *Rubazonsäure*. Bei Menschenharn ist dieselbe fertig gebildet vorhanden, während beim Hund meist nur eine Vorstufe derselben ausgeschieden wird, die erst durch Oxydation, d. h. durch Stehen des Harns an der Luft, in Rubazonsäure übergeht. Daneben ist eine gepaarte Glykuronsäure, wahrscheinlich Oxyantipyringlykuronsäure vorhanden. Die spektroskopische

Untersuchung der Rubazonsäure schließt jede Verwechslung mit Hämatoporphyrin aus."

Dr. von Krannhals (Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 49) verwendete als dirigierender Arzt des Stadtkrankenhauses zu Riga das Pyramidon in 66 diagnostisch sichergestellten, schweren Fällen von *Abdominaltyphus*. Die angewandten Dosen betrugen 0,1—0,2 g 2—4stündlich. Gleichzeitig mit dem Antipyretikum wurden 0,2—0,3 g Coffein. natr. benz. 3mal täglich verabreicht. In den meisten Fällen, welche mit Pyramidon behandelt wurden, trat subjektives Besserbefinden ein, Verminderung des Krankheitsgefühls, Freiwerden des bis dahin benommenen Sensoriums, Verschwinden der Delirien oder sonstigen psychischen Störungen, der Schlaflosigkeit und anderer Aufregungszustände.

Verfasser kommt zu dem Schluß, daß ein Versuch mit Pyramidon wohl am Platze ist, wenn es darauf ankommt, die Beschwerden eines Kranken, wenn auch vielleicht nur vorübergehend, zu lindern oder zu benehmen, die Pflege zu erleichtern etc. „Ein jedes Mittel, welches für solche Zwecke verwendbar ist, ohne nebenbei zu schaden, ist mir willkommen, und so betrachte auch ich das Pyramidon als eine wertvolle Bereicherung unserer Rüstkammer im Kampfe mit dem Abdominaltyphus und werde auch in Zukunft stets gern dieses Mittel anwenden."

Dr. Hödlmoser (Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 5) veröffentlicht seine Erfahrungen über den Wert des Pyramidons für die Behandlung des Abdominaltyphus als Chefarzt der internen Abteilung des bosn.-herz. Landesspitals in Sarajevo.

Angeregt durch die glänzenden Resultate Valentinis bei der Behandlung des *Abdominaltyphus* mit Pyramidon, hat Verfasser seit Ende des Jahres 1903 fast alle Typhusfälle, die auf seiner Abteilung zur Beobachtung kamen, mit Pyramidon behandelt. Die Erfolge waren so ausgezeichnet, daß bei fast allen im Laufe des Jahres beobachteten Fällen die von ihm geübte Wasserbehandlung durch eine ausschließliche Pyramidonbehandlung ersetzt wurde.

Während jedoch Valentini in leichten Fällen 0,2 g, bei den schwereren 0,3—0,4 g während des ganzen Krankheitsverlaufes, bis die Temperatur normal wird, und zwar bei Tag und Nacht gibt, wendete Verfasser ein mehr individualisierendes Verfahren an. Nur in schwereren Ausnahmefällen

zog er die nächtliche Verabreichung des Mittels in Dosen von 0,2 g zweistündlich zu Hilfe. Im übrigen blieb es in der Regel bei der Dosis von 0,2 g Pyramidon in Pulverform für Erwachsene und 0,05 g für Kinder, welche Dosen in der Regel alle drei Stunden verabfolgt wurden. In den leichteren Fällen gab er von Anfang an nur in größeren Intervallen diese Dosen, z. B. 1—2mal im Tage. Gegen Ende der Krankheit wurde die Verabfolgung des Pyramidons sukzessive eingeschränkt, wobei selbstverständlich bei neuerlich sich zeigenden höheren Temperatursteigerungen mit der Zahl der Dosen wieder gestiegen wurde. Folgende Punkte hebt Verfasser bezüglich der Wirkung des Pyramidons auf den Verlauf des Typhus speziell hervor:

1. Die Temperatur. Die Wirkung des Pyramidons auf die Typhustemperaturen ist in der Regel eine geradezu enorme. Der Temperaturabfall erfolgt fast durchwegs unter Schweiß. In innigem Konnex mit dieser günstigen Beeinflussung der Temperatur steht auch

2. die Beeinflussung der nervösen Erscheinungen und des Sensoriums. Der Dekubitus konnte bei der Freiheit des Sensoriums fast gänzlich vermieden werden.

3. In keinem einzigen Falle wurden Kollapserscheinungen beobachtet.

4. Bezüglich der übrigen Typhuserscheinungen machte es auf Verfasser den Eindruck, daß dieselben sich unter der Pyramidonbehandlung in milderer Form äußerten, speziell was die Darmerscheinungen betrifft. In den wenigen Fällen, in denen es zum Rezidiv kam, verlief dasselbe unter Pyramidon sehr milde. Mit der Pyramidonbehandlung muß möglichst frühzeitig begonnen werden, weil gerade im Stadium des hohen Fiebers die Einwirkung des Mittels eine prompte ist und man dadurch an Kraft des Patienten spart. Zum Schlusse hebt Verfasser zusammenfassend hervor, daß das Pyramidon nicht nur die Wasserbehandlung beim Typhus zu ersetzen imstande ist, sondern derselben gegenüber große Vorzüge besitzt und namentlich zur Zeit größerer Epidemien sich als sehr wertvoll erweisen wird.

Dr. Sabarthez (Archives Générales de Médecine, 14. Februar 1905, No. 7) hat als Chefarzt am Bürgerspital von Perpignan eine große Anzahl von *sehr schweren Typhuskranken*

mit Pyramidon behandelt und spricht sich über die mit dem Mittel erzielten Erfolge in geradezu begeisterter Weise aus.

In keinem einzigen Falle hatte Verfasser mit dieser Behandlungsmethode, welche vor der Bäderbehandlung ganz entschiedene Vorzüge aufzuweisen hat, einen Mißerfolg zu verzeichnen.

Das Allgemeinbefinden, der Puls und die Herztätigkeit der Kranken zeigten schon nach den ersten Pyramidongaben eine ganz auffallende Besserung. Ebenso wurde die Nierenfunktion durch die längere Zeit hindurch fortgesetzte Verabreichung von Pyramidon nicht unterdrückt, sondern im Gegenteil mächtig angeregt. Die Darmfermentationen wurden durch das Mittel in glücklichster Weise beeinflußt, indem der üble Geruch der Stühle verschwand, der Meteorismus zurückging, und die Ernährung der Kranken keine weiteren Schwierigkeiten bereitete.

Die von dem Verfasser mit Pyramidon behandelten schweren Typhusfälle ergaben eine Sterblichkeitsziffer von 1,17°/o, und bemerkt Autor hierzu folgendes: „Aus der von Merklen aufgestellten Statistik geht hervor, daß von 1888—1894, d. h. in einem Zeitraum von 7 Jahren, in den Pariser Spitälern 8803 Typhuskranke aufgenommen wurden, welche 1816 Todesfälle ergaben, d. h., in runden Zahlen ausgedrückt, 20,6°/o, und daß in denselben Spitälern die Brandsche Behandlungsmethode, die die besten Resultate aufzuweisen hat, einen mittleren Sterblichkeitssatz von 9,92°/o ergibt. Man sieht daraus, wie weit diese Zahlen hinter den unsrigen zurückstehen.

Wir täuschen uns nicht über den Wert der Statistiken und wissen sehr gut, daß ein paar unglückliche Fälle, die aufeinander folgen, die schönste Statistik entstellen können. Wenn wir aber die schnell eintretende, sichere, kräftige und beständige Wirkung des Pyramidons beim Typhus, insbesondere den ungewöhnlichen Temperaturabfall, die Aufhebung der Gärungserscheinungen, die Ausscheidung der Toxine, die Hebung des Pulsschlages und das in glücklichster Weise veränderte Allgemeinbefinden der Kranken berücksichtigen, so müssen wir sagen, daß diese wunderbare Umgestaltung der schwersten aller Infektionskrankheiten in eine fast leicht zu nennende Krankheit auch den allergewaltigsten Einfluß auf den Endausgang derselben haben muß. Die außergewöhnlich günstigen Resultate, die wir mit der Pyramidon-Behandlung erzielt haben, hören auf unwahrscheinlich zu sein, und unsere

Statistik schöpft aus der Beobachtung der Tatsachen direkt die Prinzipien ihrer Stärke und ihrer hohen Bedeutung.

Wir haben die feste Überzeugung, daß die Behandlung des Typhus mit Pyramidon dazu berufen ist, bald allgemeinen Eingang zu finden. Bekannt sind ferner die einzelnen von Prof. Huchard, Lépine, Carrieu, Gerest und Chizot in dieser Richtung angestellten Versuche, welche ebenfalls stets die günstigsten Resultate ergaben.

Bemerkt sei noch, daß die meisten unserer Kollegen in Perpignan die Pyramidon-Behandlung des Typhus an Stelle der Bäderbehandlung gesetzt haben, und daß die erzielten Resultate in allen Punkten mit den unsrigen übereinstimmen. Unsere Kollegen sind ebenso wie wir der Ansicht, daß die Behandlung des Typhus mittels Pyramidon einen der größten therapeutischen Fortschritte vorstellt.

Wir halten uns für berechtigt, auf Grund unserer gemachten Erfahrungen folgende Schlüsse zu ziehen:

„1. Das Pyramidon ist das geeignetste Medikament zur Behandlung des Typhus.

2. Das Pyramidon ist vollständig unschädlich, und eine Kontraindikation besteht für seine Anwendung nicht.

3. Das Pyramidon besitzt in hohem Grade eine antipyretische und ausscheidende Wirkung.

4. Die Wirkung des Pyramidons bei Typhus ist stärker als die aller bekannten Fiebermittel.

5. Die Behandlung des Typhus mittels Pyramidon reduziert die Sterblichkeit auf ein Minimum.

6. Die beste Art und Weise der Darreichung des Pyramidons ist folgende: für Erwachsene 1 g pro Tag, in 4 Pulvern, alle 6 Stunden je eines zu nehmen; für Kinder von 6—8 Jahren genügen Tagesdosen von 0,3—0,4 g, welche ebenfalls in 4 Einzeldosen gereicht werden müssen."

Dr. Diballow (Praktitscheski Wratsch 1905, No. 3) hat die therapeutische Bedeutung des Pyramidons als Antipyretikum und Antineuralgikum in einer außerordentlich großen Anzahl von Fällen bei *Pneumonia catarrhalis und crouposa, Angina follicularis, Phthisis*, ferner bei *Rheumatismus und Neuralgien* studiert und kommt zu dem Schluß, daß das Pyramidon als eines der wertvollsten Arzneimittel in bezug auf seine absolut zuverlässige, antipyretische und außerordentlich gut schmerzstillende Wirkung anzusehen ist. Seiner Ansicht nach kann

das Pyramidon, namentlich beim Fieber der Tuberkulösen, durch kein anderes Antipyretikum ersetzt werden. Im Anfang verordnete er das Pyramidon gleichzeitig mit Herztonizis, was sich jedoch als überflüssig herausstellte, da jenes die Herztätigkeit, selbst bei Patienten mit schweren Herzfehlern oder Arteriosklerose, nicht im geringsten schädigend beeinflußt. Auch sonst konnte er keinerlei unangenehme Nebenwirkungen bei Gebrauch des Mittels konstatieren.

Verfasser verordnete das Pyramidon je nach dem Alter der betreffenden Patienten in folgenden Dosen:

Bis zu	1 Jahr	0,01—0,05 g pro dosi	bis	0,1 g pro die
„ „	5 Jahren	0,01—0,06 „ „ „	„	0,2 „ „ „
„ „	10 „	0,05—0,15 „ „ „	„	0,3 „ „ „

Erwachsene erhielten 0,2—0,3 g, selten 0,4 g pro dosi, entsprechend 0,5—0,6—0,8 g selten bis 1,0 g pro die.

Primorarzt Dr. Umberto Sbisà (Relazione sull' attività dell' ospedale provinciale in Pola nell' anno 1905) behandelte seine *Typhuspatienten* mit verschiedenen Antipyretixis, gibt aber dem Pyramidon vor Chinin und allen übrigen Mitteln den Vorzug, da seine wohltuende Wirkung schnell eintritt und längere Zeit anhält. Am besten bewährte sich ihm die Methode, eine Mixtur von 0,6:150,0 im Laufe des Nachmittags zu nehmen, welche Zeit ihm für die Darreichung als die geeignetste erscheint. Auf diese Weise gelang es ihm, das Fieber nachhaltig zu bekämpfen und das Zentralnervensystem günstig zu beeinflussen. Wo infolge von gastrischen Störungen das Eingeben per os auf Schwierigkeiten stößt, empfiehlt er die *rektale Applikation* des Pyramidons.

Dr. Hans Klatt (Ärztliche Rundschau 1906, No. 46) gibt seinen *Typhuskranken*, die er nicht badet, Pyramidon in Dosen von 0,3 g, wenn die Temperatur hoch ansteigt oder wenn unangenehme Erscheinungen, wie Benommenheit, Delirien usw auftreten. Nach seiner Überzeugung hat Pyramidon den anderen Antifebrilien gegenüber ganz entschiedene Vorzüge, und ist seine Darreichung als symptomatisches Typhusmittel somit entschieden zu empfehlen, zumal nachteilige Wirkungen nicht zu bemerken waren. Auch bei Tuberkulösen hat ihm das Pyramidon gute Dienste geleistet, da es nicht, wie andere Mittel, nachteilig auf Herz und Magen wirkt, Kollapse, Er-

brechen oder Appetitlosigkeit hervorruft. Besonders gut wurde Pyramidon vertragen, wenn es gleichzeitig mit Kognak oder einem Glase schweren Weines gereicht wurde. Die Wirkung war eine allmähliche und dauerte lange genug, um dem Kranken mehrere Stunden ruhigen, fieberlosen Schlaf zu gewähren.

Stabsarzt Dr. W. Robitschek (Wiener medizinische Presse 1906, No. 18 und 27) hatte eine *Typhusepidemie* unter sehr ungünstigen Verhältnissen zu bekämpfen. Bei Undurchführbarkeit der Bäderbehandlung hat das Pyramidon sowohl allein, als auch in Verbindung mit leichten hydriatischen Prozeduren einen vollkommenen Ersatz hierfür geboten. Das Pyramidon kam gerade bei den schwersten Fällen mit vielen Komplikationen zur Anwendung mit dem Erfolge, daß das subjektive Befinden der Kranken sich in vorteilhaftester Weise hob. Der Krankheitsverlauf wird durch Pyramidon indirekt beeinflußt, indem durch die prompte Herabsetzung der hohen Temperaturen die hierdurch bedingte Schädigung der parenchymatösen Organe behindert wird. Aus diesem Grunde wurde es bei der medikamentösen Behandlung den anderen bisher bekannten Antipyretizis vorgezogen.

Die Dosierung war durchschnittlich 0,2 g in dreistündlichen Gaben, doch muß dieselbe stets eine individualisierende und symptomatische sein.

Oberstabsarzt Dr. Widenmann (Medizinische Klinik 1906, No. 31) hält als die zweckmäßigste Dosierung des Pyramidons bei *Typhus* eine Lösung von 2:200, wobei auf jeden Eßlöffel 0,15 g kommen. Auf diese Weise läßt sich am besten eine individualisierende Darreichung von größerer und geringerer Wirkung erreichen. Unter allen Mitteln bietet nach seiner Erfahrung das Pyramidon so große Vorteile, daß seine Anwendung aufs angelegentlichste empfohlen werden muß.

Pyramidon setzt nicht nur die Temperatur herab, sondern wirkt auch auf das Allgemeinbefinden, das Sensorium, den Appetit und Schlaf der Patienten in so günstiger Weise ein, daß das Bild der Typhuskranken ein ganz anderes wird. Der Gewinn für die mit Pyramidon behandelten Patienten ist ganz augenfällig, wenn man sieht, in welch guter Verfassung sich dieselben auch nach vierwöchiger Krankheitsdauer befinden. Eine spezifische Beeinflussung resp. Abkürzung des Typhus-

prozesses besitzt Pyramidon, entgegen anderen Autoren, nicht. Ebenso unwahrscheinlich ist es andererseits, daß durch diese Medikation die Bildung von Antikörpern gestört wird.

Dr. Luigi Joris (Il Bollettino Medico Trentino 1907, No. 2) schreibt über die günstige Beeinflussung des Fiebers bei *Typhus* mit Pyramidon. Während es ihm nicht gelang, mit Antipyrin die Temperatur herabzusetzen, erreichte er dies anstandslos mit kleinen Dosen Pyramidon, die er anfangs zu 0,1 g (bis 0,2 g) alle 2 Stunden, auch des Nachts, in wässeriger Lösung nehmen ließ; Kinder erhielten die Hälfte. War das Fieber gefallen, so genügte in der Regel dieselbe Dosis, drei- bis vierstündlich genommen, um die Temperatur konstant zu halten. Joris hat bisher kein Mittel gefunden, welches besser wirkt als Pyramidon.

Regimentsarzt Dr. W. Preßlich (Allgemeine militärärztliche Zeitung, 31. März 1907, Beilage zur Wiener medizinischen Presse No. 13) modifizierte die *Typhusbehandlung* mit Pyramidon folgendermaßen: Falls die Temperatur über 38,5° C beträgt, werden dem Patienten, streng individualisierend, täglich zwei- bis dreimal 0,2 bis 0,3 g Pyramidon verabreicht, und nachmittags ein Bad von 20° gegeben, solange das Höhestadium besteht. Bei spontanem Nachlassen des Fiebers genügten 0,3 g 2—3 Stunden vor dem Beginn der nachmittägigen Steigerung, eventuell noch einmal gegen Abend; die Bäder oder auch 1 bis 2 Teilwaschungen genügen nunmehr jeden 2.—3. Tag. Die Überlegenheit des Pyramidons gegenüber dem kalten Bade ist in die Augen springend, ganz abgesehen von der nicht unbedeutenden Anzahl von Kontraindikationen für dieses, wie Darmblutung, Perforationsgefahr und ausgesprochene Herzschwäche. Die nachhaltig antipyretische Wirkung ist schon in Anbetracht der überall leicht durchzuführenden Pyramidonbehandlung nur freudig zu begrüßen. Das subjektive Befinden der Kranken war durchweg zu loben, ja es war häufig recht schwierig, sich bezüglich Diät und ruhiger Bettlage Gehorsam zu erzwingen, da sich die aller Beschwerden ledigen Patienten für absolut gesund hielten. Preßlich hält nach seinen Erfahrungen das Pyramidon zweifellos für ein höchst wertvolles Mittel zur Typhusbehandlung, das dazu bestimmt ist, an Stelle der Bäderbehandlung eine führende Rolle zu übernehmen und schreibt: „Ich halte die Pyramidon-

therapie für eine äußerst segensreiche und stehe nicht an, die bereits andererseits erfolgte dringende Empfehlung dieses Mittels aufs nachdrücklichste zu wiederholen."

Dr. Bruno Leick (Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 12) ist fest überzeugt, daß dem Pyramidon bei der Behandlung des *Unterleibstyphus*, abgesehen von Pflege und Diät, die erste Stelle einzuräumen ist. Hierzu bestimmt ihn das glänzende Resultat, welches er bei der Pyramidonbehandlung nach Valentinis Vorschrift erzielt hat; von 113 zum Teil recht schweren Fällen verlor er nur sechs durch den Tod.

Kardinalregel für günstigen Erfolg ist eine regelmäßige zweistündliche Darreichung von je 0,2 g für Erwachsene (0,3 bei schwersten Fällen) und 0,1 g für Kinder, Tag und Nacht fortgesetzt. Am besten eignet sich die wässerige Lösung, eventuell mit Sir. Aur. cort. versetzt.

Bisweilen treten Schweiße auf, jedoch nur im Anfange der Behandlung, auch rezidivieren dieselben nicht mehr, wenn man durch regelmäßige Gaben von Pyramidon das Fieber niedrig hält. Schädliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, weder auf das Herz selbst, noch auf die Zirkulationsorgane; ebensowenig konnte eine Abkürzung der Krankheitsdauer konstatiert werden. Der wunderbare Erfolg, die überaus günstige Beeinflussung der Psyche und des subjektiven Befindens der Patienten sind eklatant. „Ich möchte nur", schreibt Leick, „jeden Zweifler in ein Zimmer führen können, wo Typhuskranke, die unter Pyramidonwirkung gehalten werden, liegen. Zuerst werden die meisten gar nicht glauben wollen, daß es sich um wirklichen Unterleibstyphus handelt. So sehr weicht der Eindruck von dem ab, den der Arzt beim Worte Typhus unwillkürlich sich in seiner Vorstellung bildet. Man glaubt Rekonvaleszenten zu sehen, und doch sind es Kranke mitten im Höhestadium der Krankheit. Keine Benommenheit, keine Delirien, keine Apathie. Die einzige Klage der Kranken pflegt gewöhnlich die zu sein, daß sie keine feste Nahrung bekommen.

Mögen diese Zeilen dazu beitragen, daß auch von anderer Seite dem Pyramidon bei der Typhusbehandlung mehr Beachtung geschenkt wird, als dies bisher der Fall ist."

Dr. Henry P. Loomis (Medical Record 22. Juni 1907) ist der Überzeugung, daß bei *Phthise* die Mehrzahl der Antipyretika

mehr schadet als nützt, da es oft nur mit außerordentlich hohen Dosen und dann auch nur vorübergehend gelingt, das Fieber herabzusetzen, wodurch aber das subjektive Befinden der Patienten durchaus nicht gebessert wird.

Pyramidon dagegen hat sich ihm als so nützlich erwiesen, daß es nunmehr im Liberty Sanatorium ganz ausschließlich gebraucht wird. Der Fieberabfall ist ein allmählicher und, nach Abklingen der Wirkung, der Anstieg wiederum ein ganz langsamer.

Um den nach reinem Pyramidon *hie und da auftretenden Morgenschweißen* zu begegnen, empfiehlt Autor das von ihm ständig gebrauchte Pyramidon. bicamphoricum, dessen ausgeprägter Erfolg nach 3—4 Tagen in die Erscheinung tritt.

Dr. Franz Grunert (Medizinische Klinik 1907, No. 20) läßt Bäder bei *Typhus* in der Privatpraxis nur von geschultem Wartepersonal geben und hält eine medikamentöse Therapie für angezeigt als Unterstützung der Bäderbehandlung im allgemeinen, insbesondere aber da, wo eine Kontraindikation gegen dieselbe besteht oder schließlich dann, wenn eine unüberwindliche Aversion seitens des Patienten oder seiner Umgebung gegen die Hydrotherapie herrscht. Pyramidon leistete ihm ausgezeichnete Dienste und zwar in kleinen Dosen. Verf. war nie gezwungen selbst bei kräftigen Erwachsenen 0,2—0,3 g zu überschreiten; bei Kindern genügen zwei- bis höchstens dreimal täglich Gaben von 0,1 g.

Prof. Dr. F. Moritz (Straßburger medizinische Zeitung 1908, No. 1) äußert sich zu der Frage über die arzneiliche Antipyrese des *Abdominaltyphus.* Er kommt zu dem Schlusse, daß dieselbe in vielen Fällen nicht mehr zu entbehren ist, und empfiehlt hierfür Pyramidon. Um eine nachhaltige und gleichmäßige Wirkung zu erzielen, läßt er zweistündlich während des ganzen Tages und des größten Teiles der Nacht je 0,1—0,15 g Pyramidon reichen. Puls und Atmung werden ruhiger, die Temperatur sinkt um ca. 2° C. Der Wert des Pyramidons ist um so größer, als dieses nicht nur die Temperatur und ihre Folgeerscheinungen, *tiefe Somnolenz, Sopor, Delirien usw.* beeinflußt, sondern daß gerade der „status typhosus" eine oft geradezu überraschende Besserung erfährt.

Niemals wurde eine schädliche Wirkung auf Puls oder Temperatur gesehen.

Dr. Schade (Straßburger medizinische Zeitung 1908, No. 1) wandte das Pyramidon seit dem Jahre 1903 gegen *Typhus* an. Seine Behandlungsweise bewegte sich in den Bahnen von Valentini, und stimmt Autor in seinen Erfolgen mit diesem überein. Um das Stadium der Krankheit festzustellen, läßt er nach einiger Zeit für einen halben oder ganzen Tag das Pyramidon fort, um, wenn das Fieber zur alten Höhe ansteigt, mit der gleichen Dosis (0,2—0,4 g) fortzufahren, oder anderenfalls kleinere Mengen in größeren Zwischenräumen zu geben. Auffallend ist, daß unter Pyramidon nicht nur das *Fieber* fällt, sondern auch bei den Patienten eine vollkommene *Euphorie* eintritt.

Auch Schade hat niemals üble Nebenerscheinungen von seiten des Herzens gesehen, sondern im Gegenteil eine Beeinflussung im günstigen Sinne, wofür er als Beispiel einen an schwerer *Mitralinsuffizienz nach Gelenkrheumatismus* leidenden Mann anführt, bei dem die kardialen Symptome nach Pyramidon innerhalb 12 Stunden fast vollkommen verschwanden.

Bei einer jungen Frau, der nicht einmal Eis oder Champagner ohne Erbrechen beigebracht werden konnte, mußten während 12 Stunden *subkutane Injektionen* von je 0,1 g Pyramidon gemacht werden. Das Fieber sank von 40° auf die Norm, der Brechreiz hörte auf, so daß das Mittel wieder per os gegeben werden konnte.

Schade will nicht behaupten, daß der Krankheitsverlauf durch Pyramidon kürzer wird, soviel aber ist zweifellos, daß bei dieser Behandlung der Organismus durch die Krankheit weit weniger angegriffen wird, als bei jeder anderen üblichen Behandlungsweise, und daß die Rekonvaleszenzzeit ganz wesentlich abgekürzt wird.

Dr. Boy-Teissier (Marseille Médical, 15. April 1908) hat die Bäderbehandlung bei *Typhus* fast gänzlich fallen lassen und diese durch Darmspülungen, kombiniert mit internem Darreichen von Pyramidon, ersetzt. Letzteres wandte er in regelmäßigen Intervallen von 2, 3 bis 6 Stunden in Dosen von 0,05, 0,1 bis 0,2 g an. Die Temperaturerniedrigung geht einher mit reichlicher Diurese, Freiwerden des Sensoriums und Besserung des Allgemeinbefindens.

Dozent Dr. Ladislaus v. Kétly (Budapesti Orvosi Ujság 1908, No. 23) besprach gelegentlich des Ferialkurses ungarischer Ärzte den Wert des Pyramidons in der Behandlung des *Typhus abdominalis*. Wenngleich bisher nur 5 Fälle zur Behandlung kamen, so war der Erfolg, wie aus den demonstrierten Temperaturtafeln hervorgeht, hierbei ein so günstiger, daß diese Behandlung nach Valentini und Hödlmoser in Zukunft beibehalten werden soll. Alle zwei Stunden wurden 0,2 g Pyramidon gereicht. Fiel die Temperatur unter 37 ° C, so wurde das Mittel ausgesetzt. Die Erfolge der Pyramidonbehandlung sind bessere als die anderer Methoden.

Dr. L. Rimbaud und Dr. A. Rives (Gazette des Hôpitaux 1908, No. 75) sind Anhänger der Wasserbehandlung bei *Typhus*, halten aber die Darreichung von Pyramidon für äußerst günstig in der Zeit, wo die Krisis der Krankheit bereits überwunden ist. In einer Reihe von Fällen konstatierten sie, daß der vollständigen Rekonvaleszenz eine längere Periode vorausging, während welcher die Temperatur zeitweilig nur wenige Zehntelgrad über 37 ° C stieg, und daß trotzdem bei völliger Apyrexie und darauffolgender Nahrungsaufnahme die Patienten ängstlich zu atmen begannen. Hier brachte das Pyramidon, in Dosen von 0,15 g dreimal täglich gegeben, die Temperatur zur Norm, auf der sie auch verblieb, wenn nach einigen Tagen das Mittel ganz ausgesetzt wurde. Auf diese Weise gelang es, den Patienten ohne unangenehme Erscheinungen endlich wieder nahrhafte Kost zu reichen und die Rekonvaleszenz zu einer vollständigen zu machen.

Prof. Dr. A. Moeller (Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1909, No. 5) wendet seit Jahren mit ausgezeichnetem Erfolge Pyramidon an zur Bekämpfung der *Fieberattacken*, bei denen vom Fiebernden, *besonders bei septischer Erkrankung*, der *Frost* am meisten gefürchtet wird. Mit Pyramidon kann man den Anfall, wenn auch nicht ganz unterdrücken, so doch so abschwächen, daß der leidige Frost meistens ganz ausbleibt, und nur eine geringe Temperatursteigerung eintritt. „Einen schädigenden Einfluß auf die Organe, Herz, Magen usw. habe ich bei Anwendung geringer Gaben von Pyramidon, wie sie zur Wirkung aber ausreichend sind, niemals beobachtet. Deshalb wende ich es auch in Fällen an, wo zwar die Intensität des Fiebers kein besonderes Einschreiten erfordert, wo aber

das Allgemeinbefinden des Kranken, Appetit und Gemütsstimmung durch die Temperatursteigerungen beeinträchtigt werden, und zwar gebe ich es hier auch prophylaktisch. Eine einmalige Gabe von 0,3 g oder eine zweimalige von 0,25 g, ca. 1—1½ Stunde vor der zu erwartenden Steigerung gegeben, genügt meistens, um die Temperatur für den ganzen Tag auf normaler Höhe zu halten. Bei dieser Anwendungsweise hat man auch bei längerem Geben selten nötig, die Dosis zu steigern, um den gewünschten Erfolg zu erzielen. Der Kranke kann dann ungehindert in der Liegehalle seine Freiluftkur machen, während man ihn sonst, wenigstens während der Stunden der höchsten Steigerung, im Bett halten müßte; der Appetit bessert sich, seine Gemütsstimmung wird, weil er die Temperatur zur Norm herabgesetzt sieht, heiterer und zufriedener. Mit Hilfe des Pyramidons wird man also infolge der Hebung des Kräftezustandes die Totalentfieberung schneller erzielen können, als durch die Allgemeinbehandlung allein."

Dr. M. Vinay (Le Scalpel 1909, No. 36) ist zwar der Ansicht, daß die Bäderbehandlung des *Typhus* die klassische bleiben wird; doch gibt es ein so weites Feld, wo bei der Bekämpfung jener, gerade die ärmere Bevölkerung dezimierenden, Krankheit das kalte Bad kontraindiziert oder gar nicht durchführbar ist. Hier entfaltet das Pyramidon seine ganze Segenswirkung, ohne, wie andere Antipyretika, den Organismus zu schädigen. Zweckmäßige Darreichung ist die wässerige Lösung mit Himbeersaft oder einem anderen Sirup, dergestalt, daß dreistündlich 0,25 g Pyramidon gegeben werden oder bei Fieber von 40° C jeweils 0,3 g. Wo die interne Medikation per os nicht möglich ist, kann man die gleichen Dosen in Form von Klysmen oder Suppositorien geben. Die Gesamttagesdosis sollte 1,5 g nicht übersteigen; Kinder erhalten entsprechend dem Alter proportional kleinere Mengen.

II. Pyramidon als Antineuralgikum und Analgetikum.

Prof. Lépine (Lyon Médical 1897, No. 24) hat das Pyramidon bei verschiedenen *schmerzhaften Nervenaffektionen* stets mit gutem Erfolge versucht. Er konnte nie irgendwelche schädliche Nebenwirkung beobachten, trotzdem z. B. ein *Tabiker* bis zu 3 g täglich erhielt. Dieser litt an unerträglichen *Nervenzuckungen*, die durch keins der gebräuchlichen Mittel gelindert

werden konnten; selbst Morphium, in Dosen von mehreren Zentigrammen täglich subkutan gegeben, war wirkungslos geblieben. Das Pyramidon allein, in Dosen von 0,7—0,8 g 3—4 mal täglich, verschaffte absolutes Wohlbefinden für mehrere Wochen. Bei anderen Nervenkrankheiten genügten Dosen von 0,25 g 3—4 mal täglich je nach Bedarf. Unter dieser Behandlung sah man bei allen Kranken, eine neurasthenische Patientin ausgenommen, die Schmerzen verschwinden oder wenigstens sich außerordentlich verringern. Bei der Mehrzahl der Fälle wurde Pyramidon (0,25 g) abwechselnd mit Antipyrin (1,0 g) verabreicht. Alle diese Patienten erklärten, daß sie das Pyramidon vorzögen. Lépine hält es für sicher, daß Pyramidon den Magen weitaus weniger angreift als Antipyrin. Er bezeichnet das Pyramidon auf Grund seiner Erfahrungen als ein wirklich gutes Analgetikum.

Dr. Robert Burg (Thèse pour le doctorat, Lyon 1897) studierte die Wirkungen des Pyramidons bei verschiedenen Krankheitszuständen und bringt mit Zustimmung von Prof. Lépine (Hôtel-Dieu de Lyon) umfangreiche Betrachtungen hierüber, die ihn zu folgenden Schlüssen führen:

Pyramidon wird aus dem Organismus schnell eliminiert, es erscheint im Harn nach 20 Minuten, um innerhalb 2½ Stunden gänzlich zu verschwinden. Man soll es in kleinen, oft wiederholten Dosen geben. Irgendwelche Störungen wurden niemals beobachtet. Die Mengen variierten zwischen 0,25 und 2 g. Ein *Tabiker* erhielt selbst 3 g ohne jedes Zeichen von Intoleranz. Bei *Nervosität* genügten 0,25 g, wenn nötig 4—5 mal täglich wiederholt.

Pyramidon wurde in einem Falle von *Tumor cerebri mit heftigem Kopfschmerz* gegeben; 0,25 g genügten, um dem Patienten jeweils für einen Tag Wohlbefinden zu verschaffen. — Burg hat das Pyramidon auch in einem Falle von *Arthritis blenorrhagica* beider Schultergelenke mit sehr gutem Erfolge verordnet.

0,25 g Pyramidon entsprechen in ihrer Wirkung einer Menge von 1 g Antipyrin, ohne dessen ungünstige Beeinflussung der Verdauung usw. zu besitzen. Es ist *bei Typhus selbst bei bestehendem Herzfehler* indiziert und leistet Vorzügliches.

Jedenfalls verdient das Mittel, dem eine Zukunft sicher ist, noch viel eingehender studiert zu werden.

Dr. Roth (Wiener klinische Wochenschrift 1897, No. 44) berichtet über die mit Pyramidon auf der medizinischen Abteilung des Primararztes Dr. v. Limbeck bei verschiedenen Krankheitszuständen gemachten Erfahrungen. Bei dem hektischen Fieber der Tuberkulösen ist nach Roth das Pyramidon eins der verläßlichsten Antipyretika. Auch bei *akutem Gelenkrheumatismus* hat Verfasser das Pyramidon mit günstigstem Erfolge anwenden lassen.

Priv.-Doz. Dr. Suchanneck (Reichs-Medizinal-Anzeiger, 15. April 1898) hat das Pyramidon in sehr weitem Umfange als Analgetikum erprobt und für sehr gut befunden. In erster Linie erzielte er mit dem Mittel sehr gute Erfolge bei den verschiedenen Formen der *Migräne*. Hier war es meist gut wirksam auch in den Fällen, die sich gegen alle anderen Mittel als rebellisch erwiesen hatten. Nur in ganz wenigen Ausnahmen versagte das Pyramidon bei dieser Affektion. — Ebenso gut wirkte Pyramidon bei *Interkostalneuralgie* und verschiedenen Formen von *Neuralgien im Trigeminusgebiete*, so z. B. bei einem Falle von *chronischer Otitis media purulenta*. — Pyramidon beseitigte auch einige Male den *Nachschmerz nach Operationen im Nasenrachenraume* und in der Nase, so nach einem Kürettement und Tuschierung eines sehr großen tuberkulösen Geschwüres im Nasopharynx und ähnlichen Eingriffen.

Dr. Pohl (Ärztlicher Central-Anzeiger, Wien 1898, No. 19) prüfte besonders die schmerzstillende Wirkung des Pyramidons und wendete es deshalb in einer Reihe von *Erkrankungen* an, *bei denen das Symptom „Schmerz" im Vordergrund stand*. Er schreibt: „Ich muß gestehen, daß ich an die Erprobung des Pyramidons nur nach einiger Überwindung gegangen bin, will jedoch gleich bemerken, daß ich mit diesem Präparate sehr zufrieden war und zwar deshalb, weil es in den meisten Fällen gut gewirkt hat, und weil ich schädliche Neben- und Nachwirkungen niemals beobachtet habe. Die Resultate waren äußerst befriedigend, um so mehr, als ich es bei Patienten versuchte, bei denen das ganze Arsenal der Analgetika und auch verschiedene physikalische Behandlungsmethoden vergebens angewendet worden waren." Verfasser verabfolgte das Pyramidon in Dosen von 0,3—0,5 g gleich beim Beginn des Schmerzes; in hartnäckigen Fällen gelangte

in 1—2stündigen Intervallen eine zweite und höchstens noch eine dritte Dosis zur Anwendung. Fast übereinstimmend gaben die von den heftigsten Schmerzen gequälten Patienten an, daß zunächst ein Wärmegefühl im ganzen Körper auftrat, daß die Schmerzen allmählich nachließen und für mehr oder weniger lange Zeit gänzlich sistierten. Nebenerscheinungen unangenehmer oder schädlicher Natur oder Nachwirkungen wurden niemals gesehen, namentlich fehlte die den meisten Medikamenten anhaftende schädliche Wirkung auf den Verdauungstraktus. — Von den behandelten Erkrankungen erwähnt Verfasser in erster Reihe die *Migräne*, weil er gerade bei dieser sich von der ausgezeichneten Wirkung des Pyramidons vollends überzeugte. Eine Patientin, die seit vielen Jahren schwer an Migräne litt und infolge der Schmerzen und der verschlechterten Nahrungsaufnahme sehr herunterkam, war schon mit allen möglichen Heilverfahren behandelt worden, auch mit hydriatischen Prozeduren, die entweder keinen oder doch nur einen vorübergehenden Erfolg brachten. Pyramidon wirkte hier ganz eklatant, da die Anfälle an Intensität nachließen, die Intervalle zwischen den einzelnen Anfällen größer wurden, und endlich die Schmerzen total verschwanden. Patientin ist seit 6 Monaten anfallsfrei. — Die gleich guten Erfolge zeigten sich bei verschiedenen anderen Formen der *Kopfschmerzen*, bei *Trigeminus- und Interkostalneuralgien* und bei den *lanzinierenden Schmerzen und gastrischen Krisen der Tabiker*.

Dr. M. Laub (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1898, pag. 13) berichtet aus der II. medizinischen Abteilung des Primararztes Dr. Bamberger über Pyramidon als Antineuralgikum. Die Resultate der ein Jahr lang fortgesetzten Versuche werden als sehr zufriedenstellend bezeichnet. „Insbesondere konnte zu wiederholten Malen die geradezu überraschende Wirkung des Pyramidons bei *Trigeminusneuralgien* konstatiert werden. Desgleichen leistet es bei *Migräne*, bei *Kopfschmerzen* aus verschiedenen Ursachen und bei den *lanzinierenden Schmerzen der Tabiker* vorzügliche Dienste."

Dr. Roth (Wiener klinische Wochenschrift 1897, No. 44) hatte mit Pyramidon als Analgetikum gute Resultate zu verzeichnen. Bei *Migräne* wurde durch Dosen von 0,5 g stets Besserung erreicht. Ebenso schwanden *Kopfschmerzen* aller Art nach Darreichung von Pyramidon. — Ein Fall von *Trigeminusneuralgie*,

der schon mehrere Wochen währte und keiner anderen Behandlung wich, zeigte auf Pyramidon deutliche Besserung. Bei einem *Tabiker* war neben Morphium nur Pyramidon imstande, die *lanzinierenden Schmerzen* zu lindern. Ebenso in einem Falle von *Neuritis alcoholica.* – Die im Gefolge der chronischen und akuten *Nephritis* so häufig auftretenden *Kopfschmerzen* wurden durch Pyramidon gemildert. Nicht minder beachtenswert als die oft frappierende antipyretische, scheint die schmerzstillende Wirkung des Pyramidons bei *Gelenkrheumatismus* zu sein. Die hiermit behandelten Fälle wurden nicht nur bald fieberfrei, sondern auch die *Gelenkaffektionen* selbst gingen in einer relativ ganz kurzen Zeit zurück. Wir kamen bei diesen Fällen mit einer Tagesdosis von 5 mal 0,3 g aus, ohne daß sich irgendwelche bedrohlichen oder auch nur unangenehmen Nebenreaktionen zeigten.

Dr. Robin und Dr. Bardet (Bulletin Général de Thérapeutique 1900, No. 4) betonen die Überlegenheit des Pyramidons über Antipyrin; es erwies sich ihnen als ganz besonders wirksam bei *Trigeminusneuralgie*, wo alle sonst üblichen Mittel vergeblich versucht worden waren. Ebensogut waren die Erfolge bei *rheumatischen Schmerzen.*

Dr. W. Wolf (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1903, No. 5): „Neuerdings ist von verschiedenen Seiten auf ein neues Mittel aufmerksam gemacht worden, das als Antipyretikum, Antineuralgikum und Analgetikum warm empfohlen wird; es ist das Pyramidon, ein Antipyrinderivat, welches ein fast geschmackloses, weißes, in Wasser leicht lösliches Pulver darstellt und absolut keine schädlichen Nebenwirkungen haben soll. Infolgedessen sah auch ich mich veranlaßt, dies Mittel in meiner Praxis anzuwenden und zwar vor allen Dingen bei *verschiedenen Schmerzzuständen.* Der Erfolg war nun derart, daß ich Pyramidon nur empfehlen kann. Bei zwei Fällen, die mir besonders in Erinnerung geblieben sind, war die Wirkung überraschend, und zwar handelte es sich das eine Mal um eine *Dysmenorrhoe*, wo die heftigsten Schmerzen durch kein anderes Mittel beeinflußt wurden und das andere Mal um Schmerzzustände bei *inoperablem Karzinom* mit multiplen Drüsenschwellungen, wo jedes andere Mittel versagte; in letzterem Falle sahen wir die beste Wirkung nach saurem kampfersaurem Pyramidon. Die Dosis betrug im Durchschnitt 0,3–0,5 g 2–3 mal pro die."

Dr. Johann Hirschkron (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung, 26. März 1901) erprobte das Pyramidon in seiner nervenärztlichen Praxis in ausgedehnter Weise. Die Resultate in den einzelnen Formen waren folgende: Von den 11 Fällen von *Hemikranie* wurden bei 9 Patienten die Kopfschmerzen kupiert, wenn der Kranke bei Beginn des Anfalls 0,3 g Pyramidon nahm; bei den 2 anderen Patienten bedurfte es für den gleichen Effekt einer zweiten Dosis nach 2 Stunden. — Bei dem *Kopfdruck der Neurastheniker* reicht man mit einer Dosis von 0,3g vollkommen aus, um die Druckempfindlichkeit zu beseitigen. —Beim *habituellen Kopfschmerz* läßt die Wirkung kaum etwas zu wünschen übrig. — Bei den *rheumatischen Kopfschmerzen* wie beim *Rheumatismus galeae aponeuroticae,* welche mit großer Empfindlichkeit der Kopfhaut einhergeht, braucht man die doppelte Dosis, um eine Schmerzlinderung zu erzielen. — Bei einem Patienten mit *Tumor cerebri* war der Tag und Nacht bestehende, quälende Kopfschmerz durch kein anderes Mittel als durch Pyramidon zu mildern. —Am eklatantesten und überraschendsten war die Wirkung bei frischen *Trigeminusneuralgien,* wie sie häufig nach Influenza auftreten. Zwei von diesen Kranken waren nach Gebrauch einer Dosis von 0,3 g vollkommen hergestellt, ohne daß irgendeine Hyperästhesie zurückgeblieben wäre. Bei der *chronischen Trigeminus-*, ebenso wie bei der *Occipitalneuralgie* brauchte man größere Dosen. — *Rheumatische Ischialgien* wurden vom Pyramidon ebensowenig wie von den anderen Antineuralgizis beeinflußt. Dagegen wurde die Ischialgie in einem Falle von Karies der Lendenwirbelsäule prompt beseitigt. — Äußerst präzise wirkte Pyramidon bei den *lanzinierenden Schmerzen der Tabiker.* Verfasser war imstande, bei jeder Attacke der Schmerzen Herr zu werden; nach der Dosis von 0,3 g trat innerhalb von 10 Minuten der Schmerznachlaß konstant ein. Deswegen gebührt nach Hirschkrons Ansicht dem Pyramidon auch bei der *Tabes* der erste Platz. — Ferner bewährte es sich ihm bei *Gastralgien,* z. B. nach *Influenza.* Beim *chronischen Gelenkrheumatismus* erzielte Verfasser durch Pyramidon in Verbindung mit warmen Bädern und Moorpackungen stets recht zufriedenstellende Resultate. — Bei *Aufregungszuständen,* so bei *neurasthenischen Angstanfällen* brachte schon 0,1—0,2 g Pyramidon eine wesentliche Beruhigung hervor. — Bei *Hysterie* beseitigte Pyramidon oft den Klavus, das Globusgefühl, und bei einer Patientin auch die *Coccygodynie.* Weiterhin hatte er mit Pyramidon

gute Erfolge bei *Herpes zoster, Myalgien* und auch bei *chronischem Lumbago.* „Nach den bisher gemachten Erfahrungen kann ich sagen, daß das Pyramidon an Sicherheit der Wirkung nichts zu wünschen übrig läßt, daß es den Magen und Darm nicht belästigt, daß ich keine lästigen Nebenerscheinungen zu beobachten Gelegenheit hatte, und daß mir die Wirksamkeit des Mittels auch schon in kleinen Dosen bei Nervenkranken sehr zustatten kam."

Dr. R. Laudenheimer (Therapeutische Monatshefte, April 1898) hat in der Universitätsnervenklinik des Geh. Rat Prof. Flechsig in Leipzig ein Jahr lang das Pyramidon bei über 100 Kranken angewendet. Er berichtet über seine Resultate wie folgt: „Weitaus am häufigsten habe ich das Mittel bei *Kopfschmerzen* verschiedenster Herkunft gebraucht. Bei dem Kopfweh unbestimmter Natur, wie es im Verlauf und namentlich in der Rekonvaleszenz mancher Psychosen vorkommt, nützte das Medikament in der Dosis von 0,3—0,5 g fast stets. Die sehr zahlreichen Kopfbeschwerden der Alkoholisten, insbesondere nach Überstehen des Delirium tremens, gaben mir oft Gelegenheit, das Mittel zu erproben. Der Erfolg war hier beinahe ausnahmslos zufriedenstellend und zwar sowohl bei dem lokalisierten neuritischen „Kopfreißen", wie bei den mehr vagen Klagen über „Kopfdruck, eingenommenen Kopf" etc. Die *Druckempfindlichkeit der Nervenstämme* wurde in der Regel während der Dauer der schmerzstillenden Wirkung herabgesetzt. Letztere betrug im Minimum 4 Stunden, hielt jedoch meist 10 Stunden und länger vor." Ebenfalls günstig beeinflußt wurden 2 Fälle von Stirnkopfschmerz bei *Chorea chronica* und 3 Fälle von *Hirntumoren.* „Einen besonders erfreulichen Erfolg sah ich bei einer durch schwere Erschöpfung neurasthenisch gewordenen Frau, die an unerträglichem *neuralgischen Kopfweh* litt und alle üblichen Arzneimittel bereits vergebens versucht hatte. Hier brachte das Pyramidon, anfangs in hohen Dosen von 3 mal 0,8 g pro die, dann auf 3 mal 0,5 g, 3 mal 0,3 g und schließlich auf 3 mal 0,2 g herabgesetzt, fast völligen Nachlaß der Schmerzen und ermöglichte der Patientin eigentlich erst jetzt wieder den Schlaf, der vorher selbst mit Schlafmitteln nicht zu erzielen war. Weiterhin hat Verfasser Pyramidon bei durch Alkoholismus verursachter *Polyneuritis* und *schwerer Lumbago* mit Erfolg verordnet. In einem Falle von *Supraorbitalneuralgie* war Migränin in der

Tagesdosis von 3,0 g und Antifebrin 4,0 g pro die ohne besonderen Erfolg angewendet worden; auch hier schaffte Pyramidon (1,0—1,25 g frühmorgens gegeben) ein schmerzfreies Intervall von 24 Stunden, und nach 4 Tagen war der früher sich stets länger hinziehende Anfall dauernd überwunden. — Die *lanzinierenden Schmerzen der Tabiker* sah Verfasser äußerst günstig durch Pyramidon beeinflußt werden. Auch in einem Falle von *Syringomyelie* war es wirksam. — Nebenwirkungen ernsterer Art hat Verfasser trotz der zum Teil sehr hohen Dosen nie beobachtet.

Dr. A. Breyer (Inaugural-Dissertation, Breslau 1899) schreibt auf Grund der an der Breslauer medizinischen Universitätsklinik (Geh. Rat Prof. Dr. Kast) gemachten Erfahrungen: „Ein irgendwie nachteiliger Einfluß des Pyramidons (in den Dosen von 0,25 bis 0,5 g als Antipyretikum gegeben) auf den Organismus konnte nicht beobachtet werden. Die Herztätigkeit der Kranken blieb dauernd gut, Störungen von seiten des Magendarmkanals fehlten, das Nervensystem ließ keine Alteration erkennen, der Harn wurde weder quantitativ noch qualitativ verändert, das subjektive Befinden der Kranken war ein gutes. Blieb die Temperatur längere Zeit oder dauernd normal, dann hob sich, wie zu erwarten stand, auch das Allgemeinbefinden der Kranken, Appetit und Schlaf besserten sich und die Rekonvaleszenz machte gute Fortschritte." Ferner berichtet Breyer über 15 Fälle von *akutem Gelenkrheumatismus*, 8 von *Muskelrheumatismus*, 2 von *chronischem Gelenkrheumatismus*, 1 von *Tendovaginitis* der Hand, 1 Fall von *Ulcus ventriculi* und 1 Fall von *Tumor cerebri*, die mit Pyramidon behandelt worden waren. Die Einzeldosen bewegten sich hier zwischen 0,25 und 1,0 g, die Tagesdosis von 0,25—2 g. — Am meisten ins Auge fallend erscheint die Wirkung des Pyramidons hier bei den Erkrankungen an *akutem Gelenkrheumatismus* und den *rheumatischen Muskelschmerzen*. Bald nach dem Gebrauch verschwanden die heftigen Schmerzen in den befallenen Gelenken, Schwellung und Rötung gingen rasch zurück, die Temperatur sank gleichzeitig zur Norm. Als besonders günstig wird die Wirkung in einem Falle hervorgehoben, wo es sich um einen Studenten der Medizin handelte, dessen akuter Gelenkrheumatismus einem durch 5 Tage außerhalb des Krankenhauses fortgesetzten Salizyl-Gebrauch nicht weichen wollte. Alsbald nach Pyramidon-Darreichung trat sehr rasch eine

anhaltende Besserung ein. — Gleich günstig erwies sich das Pyramidon bei den Kranken mit *Muskelrheumatismus und chronischem Gelenkrheumatismus.*

Dr. Gerest und Dr. Rigot (Loire Médicale, 15. November 1900) haben Patienten mit *akutem Gelenkrheumatismus* abwechselnd mit Natrium salicylicum, Antipyrin und Pyramidon behandelt. Die Patienten zogen das Pyramidon vor, da es die Schmerzen schneller beseitigt, besser vertragen wird und überhaupt energischer wirkt.

Dozent Dr. W. Pauli (Centralblatt für die gesamte Therapie. Wien 1900, No. 3) macht besonders auf die gute Wirkung des Pyramidons bei *akutem Gelenkrheumatismus* aufmerksam. Pyramidon hat sich als das beste Ersatzmittel des Natrium salicylicum in sehr zahlreichen Fällen bewährt. P. konstatiert, daß das Pyramidon nur in 2 von 300 Fällen vorübergehend unangenehme Nebenwirkungen gehabt hat.

Dr. Robin und Dr. Bardet (Les Nouveaux Remèdes, 8. Aug. 1900) haben das Pyramidon bei verschiedenen *Neuralgien* angewendet, so z. B. bei *Ovarialgie, Tic douloureux etc.* Stets war der Erfolg des Medikamentes (0,3—0,6 g pro die) ein prompter und guter.

Prof. Dr. Bardet (Bulletin Général de Thérapeutique, 30. März 1903) teilt seine Beobachtungen an *4 Asthmakranken*, die er mit Pyramidon behandelt hat, in der Académie des Sciences mit. Von diesen 4 Patienten wurden 3, deren Asthma unkompliziert war, jedesmal durch eine Gabe von 0,3 g Pyramidon, zu Beginn des Anfalles genommen, von diesem befreit; nur selten war es nötig die Medikation am nächsten Tage zu wiederholen. Dagegen versagte Pyramidon bei dem 4. Patienten, bei dem sich Entzündungserscheinungen nachweisen ließen.

Dr. Klein (Société de Thérapeutique, Paris, Sitzung vom 13. Mai 1903) berichtet über eine Patientin mit hartnäckigem *Kopfschmerz,* bei dem Antipyrin selbst in ganz geringen Dosen (einige Centigramm) eine ganz unerträglich schmerzhafte Eruption von Urtikariaquaddeln hervorbrachte, so daß Patientin trotz ihrer heftigen Schmerzen sich weigerte, Antipyrin weiter zu nehmen. Dagegen brachte 0,3 g Pyramidon in sehr kurzer

Zeit ganz bedeutende Besserung, ohne daß sich bei der sehr empfindlichen Patientin an der Prädilektionsstelle mehr als eine geringe Hautrötung gezeigt hätte, die überdies keine Beschwerden machte.

Dr. Emödi (Budapesti Orvosi Ujság 1903, No. 1) wandte das Pyramidon sowohl innerlich als auch in Form von Suppositorien bei akuten und chronischen *Entzündungen der Blase und Prostata, ferner bei Hoden- und Nebenhodenentzündungen* an und lobt die exquisit schmerzstillende Wirkung des Mittels. Er empfiehlt die Anwendung des Pyramidons besonders in jenen Fällen, in welchen die Patienten Narkotika nicht gut vertragen, oder sich schon zu sehr an sie gewöhnt haben. Innerlich verabfolgte er das *Pyramidon* in Dosen von 0,2–0,5 g 2–3 mal täglich oder *in Form von Suppositorien* (0,3–0,5 g pro dosi) event. mit Morphium kombiniert. Der hochgradige Tenesmus und Schmerz schwindet nach 1–2 maligem Gebrauch des Mittels.

Dr. Hauck (Medico 1904, No. 2) empfiehlt das Pyramidon in Dosen von 0,3 g als sicherstes Mittel zur Kupierung drohender *Migräneanfälle*, ferner zur Beseitigung dysmenorrhoischer Schmerzen und der lanzinierenden Schmerzen der Tabiker.

Dr. Ernö Deutsch (Centralblatt für Kinderheilkunde 1904, No. 3) schreibt: „Neuerdings habe ich bei 13 *Pertussisfällen* Pyramidon angewendet. Sämtliche Fälle standen im Anfang der Periode der typischen Attacken, bei allen war negativer Lungenbefund. Ich wendete dreiste Dosen an (0,2–0,4 g zweistündlich) und ging langsam mit den Tagesquantitäten zurück. Schon innerhalb 48 Stunden war die Anzahl der Anfälle eine kleinere. Üble Zufälle sah ich nie. Parallel mit Antipyrin behandelte Fälle zeigten nicht den prompten Erfolg des Pyramidons, welches Mittel ich bei sehr häufigen, starken Anfällen, bei denen von Seite der Lungen sich keine Symptome zeigen, empfehle. Bequemste Dosierungsart sind Tabletten à 0,1 g in Originalflakons."

Dr. Frank (Die ärztliche Praxis 1905, No. 6) verordnet in Fällen von akuten und chronischen *Bronchialkatarrhen*, bei welchen die Symptome rheumatischen Charakters, wie *Glieder-*

schmerzen. *Kopfschmerzen*. *Ischias*. *Neuralgien* mehr in den Vordergrund treten. Pyramidon mit gutem Erfolg.

Dr. Otto Dornblüth (Die Heilkunde, August 1906) teilt einen Fall von *Beckensarkom* mit, bei welchem es durch kein anderes Mittel als Pyramidon gelang, die quälenden Schmerzen zu beseitigen. Von besonderer Bedeutung war noch, daß das Mittel gleichzeitig den günstigsten Einfluß auf das Allgemeinbefinden des Kranken ausübte und jahrelang gebraucht werden konnte, ohne daß sich irgendwelche störenden Nebenwirkungen bemerkbar machten.

Dr. Sigmund Kohn (Prager medizinische Wochenschrift 1907, No. 18) unterzog das Pyramidon einem Vergleiche hinsichtlich seiner schmerzstillenden Wirkung gegenüber dem Morphium. In drei Fällen von *Dysmenorrhoe*, die *mit überaus großen Schmerzen verbunden* waren, ließen schon eine Stunde nach Verabreichung von 0,2–0,3 g Pyramidon die Krämpfe nach, die Schmerzen hörten auf.

Auch *bei Diabetikern mit schwersten, rheumatischen Muskelschmerzen* erzielten jeweils 0,3–0,4 g dasselbe Wohlbehagen nach vorhergegangenen stundenlangen Schmerzen. Auch bei sogenanntem *Ischias anterior*, den neuralgischen Schmerzen im Bereiche des nervus cutaneus femoris anterior gelang es, ohne Morphium mit täglich zweimaligen Gaben von je 0,25 g Pyramidon in kurzer Zeit den quälenden Krankheitsprozeß zur Abheilung zu bringen.

Die wichtigsten und interessantesten Beobachtungen boten zwei Fälle von langdauerndem *Karzinom* mit allen möglichen Komplikationen, und einem von *Lymphsarkom*. Auch hier erwies sich das Pyramidon als recht gutes, schmerzstillendes Mittel, welches die gänzliche Umgehung des Morphiums ermöglichte, das stets Erleichterung und allgemeines Besserbefinden herbeiführte. Selbst bei langandauernder Verabreichung von 0,25–0,3 g konnte eine Schädigung irgendwelcher Art nicht beobachtet werden, so daß folgende Momente hervorzuheben sind:

1. Pyramidon bewirkt keine Alteration wichtiger Lebensorgane, wie Herz, Puls und Nierentätigkeit,

2. Keine kumulative oder allmählich versagende Wirkung, auch keine Gewöhnung an das Medikament.

Dr. Pouchet (Gazette des Hôpitaux 1907, No. 22) empfiehlt das Pyramidon als zuverlässiges und sehr wirksames Analgetikum *bei toxischer Neuritis, tuberkulöser Peritonitis, Kopfschmerzen und den lanzinierenden Schmerzen der Tabiker.* Die antipyretische Wirkung ist konstant, sie tritt langsam auf und hält länger an als beim Antipyrin. Man gibt es entweder in Lösung 1:100, innerhalb 24 Stunden zu verbrauchen, oder als Pulver mit Chinin. hydrobrom. kombiniert. Pyramidon ist für das Herz und die Gefäße unschädlich und auch bei Nephritis nicht kontraindiziert.

Dr. J. I. Gerbsman (Wratschebnaja Gaseta 1907, No. 44) macht über seine andauernd günstigen Resultate mit Pyramidon wertvolle Angaben. Insbesondere bei *Epididymitis gonorrhoica* wurden die äußerst starken und qualvollen Schmerzen schon 10 Minuten nach dem Einnehmen von Pyramidon gelindert, das Allgemeinbefinden besserte sich erheblich. Hervorzuheben ist jene Eigenschaft des Pyramidons, entzündungswidrig und aufsaugend zu wirken; nach keinem anderen Mittel *verringerte* sich die *Geschwulst* so schnell, wie bei diesem. Die schmerzstillende Wirkung des Pyramidons (0,3—0,5) wird noch erhöht durch ganz geringe Mengen von Kodein (0,006); gleichzeitig empfiehlt es sich, für die Dauer von einer halben Stunde auf die schmerzhaften Stellen einen Eisbeutel zu applizieren.

Dr. G. Dintenfaß (Österreichische Ärzte-Zeitung 1908, No. 18) hatte Gelegenheit eine Patientin zu beobachten, die ganz ungeheure Quantitäten von Pyramidon einnahm. Die Kranke litt *an einem inoperablen Sarkom des Rachendaches,* das auf die Nachbargebilde übergegriffen hatte und durch Druck auf das Ganglion Gasseri zu furchtbaren *Schmerzen im Bereich des Trigeminus* führte.

Im Laufe der Behandlung wurde ihr 0,3 g Pyramidon verordnet, was vorzüglich wirkte, besser als Narkotika, die schließlich ganz fortgelassen wurden. Trotzdem die Pyramidondosis mit der Zeit gesteigert wurde, da zufolge des Wachstums des Tumors die Schmerzanfälle zunahmen, traten niemals Herzbeschwerden oder überhaupt üble Nebenwirkungen auf, was um so bemerkenswerter ist, als der Kräfteverfall der Kranken ein ziemlich vorgeschrittener war. Während über 3 Monate lang die Tagesgabe von 1 g Schmerzfreiheit brachte, nahm die Kranke drei Wochen vor dem Exitus

täglich 2,5 g, so daß die Gesamtquantität in 7 Monaten 310 g Pyramidon betrug.

Als beste Art der Darreichung erwies sich süßer Tee.

Autor legt besonderen Wert darauf, festzustellen, daß eine Angewöhnung an das Mittel insofern nicht eintrat, als die Steigerung der Dosis in dem Fortschreiten der Krankheit ihren Grund hatte. Auch dort, wo keine letale Prognose gestellt werden muß, dürfte sich ein fortgesetzter Gebrauch von Pyramidon in hohen Dosen als nützlich erweisen, wenn es gilt, lange Zeit hindurch Schmerzen zu unterdrücken.

Dr. Richter (Medizinische Klinik 1908, No. 28) schreibt: „Bevor man bei *lanzinierenden Schmerzen der Tabiker* zur Morphiumspritze greift, versuche man das Pyramidon.

In einigen Fällen habe ich hiermit ganz wunderbare Erfolge erzielt; selbst dann, wenn fast alle anderen neueren Anästhetika versagt hatten, half das Pyramidon fast stets.

Ich gebe von den sehr zweckmäßig à 0,1 g dosierten Tabletten 5 Stück auf einmal und lasse bald darauf 1 bis 2 Tassen heiße Milch oder irgendein anderes warmes Getränk nachtrinken. Nach 20 Minuten sind die Schmerzen meistens erträglich und nach einer halben Stunde gänzlich verschwunden."

III. Pyramidon in der Zahnheilkunde.

Priv.-Doz. Dr. Jessen schreibt (Jahresbericht der Universitäts-Poliklinik für Zahnkrankheiten, Strassburg 1899): „Pyramidon, 0,3 g stündlich als Pulver eingenommen bis zur Dosis von 1½ g pro Tag, beseitigt oft heftige, *neuralgische Schmerzen*, mögen diese ausgehen von einem an *Pulpitis oder Periodontitis* erkrankten Zahne, oder sei es, daß die Ursache halbseitiger *Kopf- und Nervenschmerzen* überhaupt an den Zähnen nicht zu entdecken ist."

Dr. Eugen Müller (Schweizerische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1899, Heft IV) verwendet das Pyramidon seit ungefähr einem Jahre mit sehr gutem Erfolge gegen *Neuralgie*, starke Schmerzen bei *Pulpitis* und *Periostitis*, *Zahnlückenschmerz nach Extraktionen* und in kleinen Dosen selbst bei schwerem Zahnen (II. Dentition) der Kinder. Die Dosen sind 0,2—0,3 g für Kinder, 0,5 g für Frauen und 0,75 g für Männer in einem Schluck Wasser gelöst vor dem Schlafengehen zu

nehmen. Aber nicht nur Schmerzen odontologischer Natur weichen diesem Mittel, sondern auch die *Kopfschmerzen nach reichlichem Alkoholgenuß*. „Pyramidon räumt auch gehörig auf mit den Kobolden, welche am Morgen nach einem fröhlich verlebten Feste den Kopf zu ihrem Tummelplatze ausersehen haben. Ich kann Pyramidon aufs wärmste zur Erprobung empfehlen."

Dr. Goetze (Medizinische Klinik 1906, No. 23) teilt seine Erfahrungen über Pyramidon mit, das in Dosen von 0,3–0,4 g, täglich 2 mal gegeben, bei Neuralgien verschiedener Art gut wirkte. Er schreibt: Mit Erfolg habe ich es verordnet bei *Trigeminusneuralgien, Zahnschmerzen, Migräne, Gürtelrose, Ischias*. Mit Vorliebe gab ich kleinen Kindern 0,1 g zur nächtlichen Beruhigung *bei erschwerter Zahnperiode* und niemals habe ich unangenehme Nebenwirkungen dabei gesehen.

Zahnarzt Carl Fuchs (Zahnärztliche Rundschau 1907, No. 7) gab Pyramidon gegen die *nach Applikation von Arsen behufs Devitalisierung der Pulpa* auftretenden heftigen Schmerzen. Das Mittel versagte in der Dosis von 0,4 niemals, die Wirkung trat nach 10, höchstens 20 Minuten ein, ohne daß die Schmerzen jemals wieder auftraten.

Ebenso zufriedenstellend war der Erfolg *bei den durch Exkavierung resp. Bohrung hervorgerufenen Schmerzen*, wenn 0,5 g Pyramidon ca. 20 Minuten vor der Behandlung gegeben, und das Zahnfleisch gleichzeitig mit der Lösung eines Lokalanästhetikums bepinselt wurde.

Nach Extraktionen sollte Pyramidon ausnahmslos gegeben werden, da es unmöglich ist, selbst durch Kokaininjektionen den später auftretenden Nachschmerz lokal zu bekämpfen. Dem Alter und der Konstitution entsprechend bemessene Dosen brachten hier nach 10–20 Minuten regelmäßig den erwünschten Erfolg. Im Bedarfsfalle kann nach 3–4 Stunden eine etwas kleinere Dosis wiederholt werden. Niemals erlebte der Autor mit Pyramidon eine Enttäuschung oder unangenehme Nebenwirkung.

Zahnarzt von Donat (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1907, No. 20) lernte das Pyramidon als ein allgemein schmerzstillendes Mittel von eklatanter, antineuralgischer, sowie auch antipyretischer Wirkung kennen. Es hilft über die

Nachschmerzen nach Extraktionen prompt hinweg, wenn man 0,3—0,6 g für Erwachsene, resp. 0,1—0,3 g bei Kindern 10 Minuten vor der Operation gibt. Schwächliche oder kränkliche Personen sollten die Dosis in einem halben Glas Wasser schluckweise innerhalb von 2 Stunden nehmen.

Schmerzen bei Arsen- usw. Einlagen werden mit Sicherheit behoben, wenn man beim Eintreten etwaiger Schmerzen 0,3 bis 0,5 g nehmen läßt. Anhaltende Schmerzen, die sehr hartnäckig auftreten, erfordern 3—4 Dosen von je 0,5—0,6 g innerhalb 24 Stunden, in möglichst großen Zwischenräumen.

Gesichtsneuralgische Schmerzen, alle Arten von *Kopfschmerzen, rheumatische Anfälle* u. a. werden ebenso mit Pyramidon erfolgreich bekämpft.

Salze des Pyramidons.

Da es in vielen Fällen erwünscht schien, ein Mittel an der Hand zu haben, welches in sich die wertvollen therapeutischen Eigenschaften der Salizylsäure mit der bewährten antipyretischen und antineuralgischen Wirkung des Pyramidons vereinigt, wurde die Darstellung des salizylsauren Pyramidons aufgenommen.

Eine analoge Betrachtung führte zur Herstellung des neutralen kampfersauren Pyramidons (Pyramidon. camphoric. neutrale), resp. des sauren kampfersauren Pyramidons (Pyramidon. bicamphoric.). Besonders das letztere besitzt gleichzeitig die antihydrotische Wirkung der Kampfersäure und die antipyretische Wirkung des Pyramidons.

Die bedeutend verstärkte therapeutische Wirkung der Kampfer- und Salizylsäure in Form ihrer Pyramidonsalze hat ihren Grund in der leichten Löslichkeit dieser Salze, während die Kampfer- und die Salizylsäure für sich allein schwer löslich sind und deshalb schlechter zur Resorption gelangen.

Pyramidonum bicamphoricum

(Pyramidonbikamphorat)

(Saures kampfersaures Pyramidon).

$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_{10}H_{16}O_4$

Darstellung. Pyramidonbikamphorat wird gewonnen durch Vereinigung seiner Komponenten in geeigneten Lösungsmitteln, unter Ausschluß von Licht, Feuchtigkeit und Wärme.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, kristallinisches Pulver von saurer Reaktion, löslich in 20 Teilen Wasser und in 4 Teilen Weingeist. Schmelzpunkt unscharf zwischen 84 und 94°.

Identitätsreaktionen. Das Pyramidon kann an seinem charakteristischen Verhalten gegen Silbernitrat nachgewiesen werden.

Löst man 1 g Pyramidonbikamphorat in wenig heißem Wasser, macht mit Natronlauge alkalisch und entfernt das Pyramidon durch Ausschütteln mit Chloroform, säuert hierauf mit Schwefelsäure an und äthert aus, so resultiert die bei 186° schmelzende Kampfersäure.

Prüfung. Pyramidonbikamphorat soll in Wasser und Weingeist klar und farblos löslich sein.

Die Prüfung auf Halogene und Schwermetalle wird in verdünnter alkoholischer Lösung wie beim Pyramidon ausgeführt.

Die Lösung des Salzes in verdünntem Weingeist (1:20) soll durch Baryumnitratlösung nicht verändert werden.

Versetzt man die wässerige Lösung (1:20) mit einigen Tropfen Diphenylaminlösung und unterschichtet mit konzentrierter Schwefelsäure, so darf keine blaue Zone an der Berührungsfläche beider Flüssigkeiten auftreten.

2,5 g Pyramidonbikamphorat sollen zur Neutralisation 11,5—11,6 ccm Normal-Natronlauge verbrauchen.

0,1 g Pyramidonbikamphorat sollen nach dem Veraschen auf dem Platinblech keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Die pharmakologische Untersuchung des sauren kampfersauren Pyramidons (des Pyramidonbikamphorats) hat ergeben, daß demselben gleichzeitig die antipyretische Wirkung des Pyramidons und die antihydrotische der Kampfersäure zukommt, und daß jene Kombination der Kampfersäure mit Pyramidon therapeutisch anders wirkt, als man a priori hätte vermuten können. Es findet nämlich nicht eine einfache Superposition der Wirkungen der Komponenten statt, sondern die Wirkung derselben ist in dem Pyramidonbi-

kamphorat so verändert, daß einerseits die antihydrotische Wirkung der Kampfersäure bedeutend gesteigert, und andererseits die Toxizität des Pyramidons abgeschwächt erscheint.

So erreicht man beispielsweise mit 1,0 g Pyramidonbikamphorat (entsprechend 0,46 g Kampfersäure und 0,54 g Pyramidon) die gewünschte Antipyrese und bringt eine gleichzeitig vorhandene Schweißsekretion zum Stillstand, während von Kampfersäure allein, um die gewollte Wirkung zu sehen, 1—2 g zur Verwendung zu kommen pflegen. (Filehne.)

Das von uns zuerst dargestellte neutrale kampfersaure Pyramidon (Pyramidon. camphoric., entsprechend 2 Molek. Pyramidon und 1 Molek. Kampfersäure = 0,23 g Kampfersäure und 0,52 g Pyramidon) hat bei seiner klinischen Prüfung keine Vorzüge vor dem Pyramidonbikamphorat gezeigt, zumal hiernach die antihydrotische Wirkung nicht so ausgeprägt war wie bei diesem. Wir geben deshalb Pyramidon. camphoric. nur noch auf besonderen Wunsch ab.

Indikationen. Das Pyramidonbikamphorat findet Anwendung bei allen chronisch fieberhaften Erkrankungen, bei denen die antihydrotische Wirkung der Kampfersäure besonders erwünscht ist, also vorzugsweise in der Phthiseotherapie zur Beseitigung der die Patienten schädigenden und lästigen Schweißsekretionen.

Dosierung. Die durchschnittliche Dosis vom Pyramidonbikamphorat beträgt 0,75—1 g, die man zweckmäßig in Gestalt der in Wasser leicht zerfallenden Tabletten à 0,25 g ordiniert.

Rezepte siehe pag. 435.

Pyramidonum salicylicum

(Pyramidonsalizylat)

(Salizylsaures Pyramidon).

$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_7H_6O_3$

<u>Darstellung.</u> Pyramidonsalizylat wird gewonnen durch Vereinigung seiner Komponenten in geeigneten Lösungsmitteln, unter Ausschluß von Licht, Feuchtigkeit und Wärme.

<u>Chemisch-physikalische Eigenschaften.</u> Weißes, kristallinisches Pulver, löslich mit saurer Reaktion in 16 Teilen Wasser und in 5—6 Teilen Weingeist. Schmelzpunkt unscharf zwischen 68 und 76°.

<u>Identitätsreaktionen.</u> Die wässerige Lösung wird durch Eisenchlorid intensiv violettrot gefärbt.

Silbernitratlösung erzeugt in derselben zunächst einen weißen Niederschlag, nach kurzer Zeit färbt sich die Lösung violett.

<u>Prüfung.</u> Mit Ausschluß der Prüfung auf Salpetersäure ist sie dieselbe, wie bei dem Pyramidonbikamphorat. 2,5 g salizylsaures Pyramidon müssen zur Neutralisation 6,7—6,8 ccm Normal-Natronlauge verbrauchen.

<u>Pharmakologisches.</u> Die pharmakologische Untersuchung des salizylsauren Pyramidons hat gezeigt: Das chemische Verbundensein der Salizylsäure mit dem Moleküle des Pyramidons läßt in der Wirkung der so entstandenen Verbindung deutlich erkennen, wie gewisse Wirkungen der einen Komponente die der anderen (also gegenseitig) modifizieren und zwar sowohl in der Energie (quantitativ) als auch der Art nach (qualitativ). Das salizylsaure Pyramidon zeigt wohl eine leichte Abschwächung der Toxizität — bezogen auf die Mengen der in ihm enthaltenen Komponenten, aber keine Abschwächung der therapeutisch verwertbaren Wirkungen. Die schmerzstillende Wirkung hat sich ganz besonders bewährt; sie scheint durch die Kombination der Salizylsäure mit Pyramidon sogar gesteigert zu sein.

Die therapeutische Wirkung des salizylsauren Pyramidons ist eine eigentümliche und ist durch gleichzeitige Darreichung von Salizylsäure und Pyramidon, gleichviel ob zeitlich und räumlich getrennt oder in Mischung, zu gleicher Zeit und in derselben Weise dargereicht, nicht zu erzielen.

Indikationen. Das salizylsaure Pyramidon ist indiziert bei rheumatischen Affektionen, besonders bei akutem und chronischem Gelenkrheumatismus, Gicht, Neuralgien ferner bei Pleuritis, exsudativa und sicca.

Dosierung. Salizylsaures Pyramidon wird für gewöhnlich in Dosen zu 0,5—0,75 g verordnet und zwar am besten in Form der in Wasser leicht zerfallenden Tabletten à 0,25 g.

Rezepte siehe pag. 435.

Klinisches.

Dr. Blumenthal (Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 26) hat in dem städtischen Krankenhause am Urban in Berlin (Prof. Stadelmann) außer Pyramidon auch die Salze desselben erprobt. Er hat die kampfersauren Salze bei *Phthisen, meist vorgeschrittenen Fällen*, jedesmal mit gutem Erfolge verordnet. Üble Nebenwirkungen kamen gar nicht vor, nur einmal eine Kollapstemperatur bis 35,2° bei einer Patientin, die aus Versehen eine zu hohe Anfangsdosis bekommen hatte. Aber selbst in diesem Falle hatte die Patientin keine üblen Empfindungen, Schweiß oder Schüttelfrost, sie merkte überhaupt nichts von ihrer niedrigen Temperatur, die nach wenigen Stunden wieder zur normalen anstieg. — „Ausgezeichnete Wirkung vom salizylsauren Pyramidon hatten wir bei einem Falle von *Phthisis pulmonum mit Gelenkschmerzen*, wo nach 0,75 g die Temperatur in zwei Tagen bis 36,5 abfiel, und als dann nach weiteren vier Tagen das Mittel ausgesetzt wurde, waren Fieber und Schmerzen verschwunden und traten eine volle Woche nicht wieder ein. — In den meisten Fällen genügten 1½—2 g pro die eines der drei Salze des Pyramidons, um das Fieber ganz verschwinden zu lassen; selten wurde die Dosis bis zu 3 g gesteigert, was ebenfalls ohne Nebenwirkungen ertragen wurde. Einen Mißerfolg hatten wir in den 12 Fällen überhaupt nicht zu verzeichnen, 11mal war die Wirkung eine uneingeschränkt gute, einmal eine mittlere. Über profuse Schweißausbrüche hat keiner der

Patienten geklagt; dieser Erfolg mag wohl eine Wirkung der Kampfersäure sein."

Dr. Lyonnet (Lyon Médical, 28. April 1901) hat das Pyramidonbikamphorat an 15 *Phthisikern*, die an profusen Schweißausbrüchen und Fieber litten, erprobt. Er gab täglich 2 mal 0,5 g in Pulverform. Das Medikament wurde gut vertragen und brachte eine sehr deutliche Besserung und Verminderung der Schweißausbrüche hervor.

Dr. Albrecht (Therapie der Gegenwart, Oktober 1902) gab das Pyramidon sowohl als auch dessen Salze mit gutem Erfolge als Antipyretikum, ferner gegen *Schmerzen bei Tabes* und *Rheumatismus*, gegen *Asthma* und *Schlaflosigkeit*. Bei *rheumatischen Schmerzen* zeigte sich besonders das salizylsaure Pyramidon nützlich. Ein alter Mann, der an *Lungenemphysem* mit häufigen und heftigen *Asthmaanfällen* litt und dem Inhalationen, Räucherpulver und selbst Morphin, Dionin etc. wenig genutzt haben, fand die meiste Erleichterung durch Pyramidon und dessen Salze.

Dr. Rahn (Deutsche Ärzte-Zeitung, 1. Oktober 1903, Heft 19) hat die kampfersauren Salze des Pyramidons bei verschiedenen *fieberhaften Lungenerkrankungen und Entzündungen der serösen Häute* angewendet. Er läßt das neutrale und das saure kampfersaure Pyramidon in verschiedenen Tagesgaben alternierend aufeinanderfolgen; vom neutralen kampfersauren Pyramidon werden 0,4—0,8 g verordnet, vom sauren kampfersauren Pyramidon 0,6—1,0 g.

Die kampfersauren Pyramidonsalze wurden erprobt und bewährt gefunden bei akuten, subakuten und chronischen Entzündungen der Lunge tuberkulöser und katarrhalischer Art, bei *fieberhaften Bronchitiden fibrinöser wie eitriger Art*, bei *trockener und exsudativer Entzündung des Rippen- und Brustfelles* und bei *Influenza*, sowie sie mit Lungen- oder Rippenfellentzündung auftrat.

Das salizylsaure Pyramidon gab Rahn in zwei Fällen wiederholter *alkoholistischer Neuralgien* und zwar bei früherem Versagen aller möglichen anderen Antineuralgika, mit schnellem Erfolge; auch bei *Keuchhusten* im katarrhalischen Stadium (1—2%ige Lösung 5—6mal täglich, teelöffelweise verabreicht) war das salizylsaure Pyramidon sicher von günstigem Einfluß.

Dozent Dr. F. Tauszk (Budapesti Orvosi Ujság 1904, No. 45; Deutsche Praxis 1905, No. 7) berichtet über seine mit Pyramidon und Pyramidonsalzen gemachten Erfahrungen folgendes:

„Ich selbst hatte in unzähligen Fällen Gelegenheit, die Wirkung des Pyramidons als Antipyretikum und Antineuralgikum bei fiebernden und fieberfreien Kranken zu studieren und zähle dasselbe in die Reihe der wertvollsten Heilmittel unseres Arzneischatzes. Auch ich möchte betonen, daß das Pyramidon schon in geringen Dosen antipyretisch wirkt und das Herz nicht ungünstig beeinflußt. Es entspricht mithin allen jenen Bedingungen, die wir an ein gutes Antipyretikum zu stellen berechtigt sind. Es ist jedoch nicht zu leugnen, daß das Pyramidon bei manchen Kranken, bei welchen an und für sich schon Neigung zu profusen Schweißausbrüchen während des Abfallens der Temperatur besteht, solche hervorruft. In solchen Fällen erscheint es angezeigt, an Stelle des Pyramidons eines seiner Salze zu verwenden. Die kampfersauren Salze des Pyramidons besitzen gleichzeitig antipyretische und antihydrotische Eigenschaften, und zwar ist infolge ihrer Zusammensetzung beim neutralen kampfersauren Pyramidon die antipyretische, und beim sauren kampfersauren Pyramidon die antihydrotische Wirkung vorherrschend.

Außer diesen beiden Salzen existiert noch das salizylsaure Pyramidon.

Als ich mich entschloß, den therapeutischen Wert und die praktische Anwendungsart der drei in den Verkehr gebrachten Pyramidonsalze zu erproben, wandte ich dieselben vor allem bei nicht fiebernden Kranken, welche von *Neuralgien, lanzinierenden Schmerzen bei Tabes dorsalis, Arthritis chronica* verbunden mit *Gelenkschmerzen* oder *neurasthenischem Kopfschmerz* geplagt waren, an, und muß erklären, daß diese Salze in Dosen zu 0,5—1,0 g, ein- bis zweimal täglich gegeben, die bisher anerkannte und vorzüglich bewährte schmerzstillende Eigenschaft des Pyramidons nur bestätigten.

Des weiteren erprobte ich die Pyramidonsalze bei verschiedenen fieberhaften Erkrankungen.

Jedes der drei Salze, sowohl das salizylsaure Pyramidon als auch die kampfersauren Salze besitzen entschieden eine antipyretische Wirkung, jedoch nicht in gleicher Stärke. Die stärkste antipyretische Wirkung entfaltet das salizylsaure Pyramidon, etwas schwächer wirkt das neutrale kampfersaure Pyramidon und am schwächsten das saure kampfer-

saure Pyramidon. Die Größe der einzelnen Dosen, mit welchen wir eine genügende antipyretische Wirkung erzielen können, ist je nach den Individuen eine schwankende; im allgemeinen jedoch kann gesagt werden, daß vom salizylsauren Pyramidon durchschnittlich Dosen von 0,25—0,3 g zum Abfallen der Temperatur von 1—2° C., vom neutralen kampfersauren Pyramidon 0,50—0,75 g, und vom sauren kampfersauren Pyramidon 0,50—1,0 g erforderlich sind, um gleiche Resultate zu erzielen. Diese Dosen sind durchschnittlich 3 mal täglich zu wiederholen. Die Wirkung aller drei Salze zeigt sich in der Weise, daß der Temperaturabfall zumeist innerhalb der ersten Viertelstunde nach Einnahme der Mittel beginnt, ganz gleichmäßig fortschreitet und nach beiläufig zwei Stunden den tiefsten Gradwert erreicht. Von da ab beginnt die Temperatur wieder allmählich zu steigen und erreicht nach weiteren fünf bis sechs Stunden wieder die ursprüngliche Höhe.

Eine schädliche Wirkung der Pyramidonsalze auf die Funktionen des Magens, auf die Blutzirkulation und besonders auf das Herz konnte ich in keinem meiner vielen Fälle nachweisen, auch nicht bei solchen fiebernden Kranken, deren Zustand ein ziemlich schlechter, und deren Herztätigkeit schwach war. Für das salizylsaure Pyramidon möchte ich, neben seiner Anwendung als hervorragendes Antineuralgikum, als besondere Indikation solche Fälle aufstellen, bei welchen *Lungentuberkulose mit Brustfellentzündung* oder mit einem *Brustfellexsudat* kompliziert ist. Ich hatte hierbei Gelegenheit, nicht nur die antipyretische, sondern auch die *diuretische Wirkung* des salizylsauren Pyramidons zu beobachten. Einer dieser Fälle bezog sich auf eine an beginnender Lungentuberkulose leidende Frau, bei der sich ein Brustfellexsudat entwickelte, welches rechts bis zur Höhe der dritten Rippe reichte. Patientin bekam dreimal täglich 0,5 g salizylsaures Pyramidon, und stieg die tägliche Menge des ausgeschiedenen Harnes von 600—800 ccm allmählich auf 2—2½ Liter, wobei das Exsudat bei fortgesetzter Behandlung in kaum etwas mehr als zwei Wochen verschwand. Außer der Diurese trug auch der bedeutende Schweiß zur Verminderung des Exsudates bei. Ein zweiter Fall betraf einen 24jährigen jungen Mann in vorgeschrittenem Stadium der Lungentuberkulose, bei welchem das allerdings bedeutend geringere Exsudat sich auf dreimal täglich 0,5 g salizylsaures Pyramidon in 8—10 Tagen vollkommen zurückbildete. Ich halte es für zweckmäßig, das salizylsaure Pyra-

midon in großen Dosen gegen jede Art von Brustfellexsudat zu versuchen. Insbesondere wäre dieses Mittel auch in solchen Fällen anzuwenden, wo ein febriler Prozeß der Lunge mit einer schmerzhaften Komplikation verbunden ist.

Was nun die kampfersauren Salze des Pyramidons anlangt, so haben sie allen anderen antipyretischen Mitteln gegenüber, welche bei der Tuberkulose zur Anwendung kommen, ganz entschiedene Vorzüge aufzuweisen, da ihre Verabreichung von keinen oder doch nur kaum merkbaren Schweißabsonderungen begleitet ist. Namentlich das saure kampfersaure Pyramidon (*Pyramidon. bicamphoric.*) ist mit Rücksicht auf seine gleichzeitige antihydrotische Wirkung unter den bekannten antipyretischen Mitteln als das hervorragendste zu betrachten. Es vermag deshalb besonders in Fällen von *Lungentuberkulose*, welche *von starken Schweißabsonderungen begleitet* sind, mit Erfolg angewandt zu werden."

A. Debidour (Deutsche Medizinal-Zeitung, August 1904) beobachtete eine sehr günstige Beeinflussung des *Fiebers bei Phthisikern* nach Gebrauch von Pyramidon. bicamphoric., auch waren die *Schweiße* hiernach weniger reichlich.

Dr. Karl Martin (Ärztliche Rundschau 1906, No. 12) hat bei *Herpes zoster* das Pyramidon. salicylic. angewendet. Dasselbe zeichnete sich gegen die heftigen *Neuralgien* durch besonders prompte Wirkung aus.

Literaturauszug über Pyramidon.

Filehne, Über das Pyramidon, ein Antipyrinderivat. Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 48.

Filehne, Das Pyramidon. Zeitschrift für klinische Medizin 1896, 32. Bd., Heft 5 und 6.

Lépine, Sur la valeur clinique du Pyramidon. Lyon Médical 1897, No. 24.

Legendre, Sur le Pyramidon, étude expérimentale et thérapeutique. Thèse pour le doctorat de Paris, 7 avril 1897.

Horneffer, Pyramidon (Dimethylamidoantipyrin). Berliner klinische Wochenschrift 1897, No. 35.

Burg, Étude expérimentale, clinique et thérapeutique sur le Pyramidon. Thèse pour le doctorat Lyon, 1897.

Feuerstein, Über das Pyramidon, ein Antipyrinderivat. Centralblatt für die gesamte Therapie, Oktober 1897.

Roth, Über die Wirkungsweise des Pyramidons bei verschiedenen Krankheitszuständen. Wiener klinische Wochenschrift 1897, No. 44.

Brandeis, Über die Behandlung des Typhus abdominalis mit Pyramidon. Prager medizinische Wochenschrift 1897, No. 44.

Huchard, Sur les effets thérapeutiques du Pyramidon. La Semaine Médicale 1897, No. 22.

Jolles, Über den Nachweis des Pyramidons im Harne. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1898, No. 12.

Husemann, Die Antipyretika des Jahres 1897. Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 17.

Suchannek, Erfahrungen mit Pyramidon. Reichs-Medizinal-Anzeiger, 15. April 1898, No. 8.

Laub, Über die therapeutische Anwendung des Pyramidon. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1898, pag. 13.

Pohl, Über Pyramidon. Ärztlicher Central-Anzeiger 1898, No. 19.

Laudenheimer, Über die Anwendung des Pyramidon bei Nervenkrankheiten. Therapeutische Monatshefte 1898, No. 4.

Hornefer, Centralblatt für die medizinischen Wissenschaften 1898, pag. 473.

Cohn, Pharmakologie und Toxikologie der Pyrazolderivate. Pharmazeutische Zentralhalle 1898, No. 51, pag. 926.

Kobert, Pharmakotherapeutische Rückblicke. Deutsche Ärzte-Zeitung 1899, Heft 2.

Kobert, Über die medikamentöse Behandlung der Tuberkulose. Bericht über den Kongreß zur Bekämpfung der Tuberkulose als Volkskrankheit. Berlin 1899, pag. 365.

Kionka, Über neuere Arzneimittel. Therapie der Gegenwart 1899, No. 2.

Kétly, Klinische Erfahrungen über einige neuere Medikamente. Die Heilkunde, 18. Oktober 1899.

Hoffmann, Vergleichende Reaktionen von Antipyrin, Pyramidon und Verwandten und Schicksal des Pyramidon im Tierkörper. Archives internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie 1899, pag. 171.

Korowicky, Über das Pyramidon und seine therapeutische Verwendung. Wratsch 1899, No. 50 und 51.

Jessen, Jahresbericht der Straßburger Poliklinik für Zahnkrankheiten 1898/99.

Müller, Pyramidon und sein Wert für die zahnärztliche Praxis. Schweizerische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1899, Heft IV, Band IX.

Breyer, Die praktische Verwertung des Pyramidons als fieberwidrigen und schmerzstillenden Mittels. Inaugural-Dissertation. Breslau, 15. November 1899.

Gregor, Über einen bei innerlicher Anwendung von Pyramidon im Harn auftretenden roten Farbstoff. Therapeutische Monatshefte, Juni 1900.

Filehne et Spiro, Bulletin de Thérapeutique 1900.

Pollak, Einige neue Medikamente in der Phthiseotherapie. Wiener klinische Wochenschrift 1900, No. 3.

Kirstein, Pyramidon. Inaugural-Dissertation. Berlin, 13. März 1900 (Ref.: Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1900, No. 74, pag. 873).

Fasano, Il Piramidone come Antipiretico ed Analgesico nella odierna Terapia. Archivio internazionale di medicina e chirurgia, maggio 1900.

Klein, Bulletin de Thérapeutique, mars 1900.

Pauli, Über Nebenwirkungen des Pyramidon. Centralblatt für die gesamte Therapie 1900, Heft 3.

Robin et Bardet, Un médicament aromatique excitateur des échanges organiques. Pyramidon et Antipyrine. Bulletin Général de Thérapeutique, juillet 1900, No. 4.

Capitan, La Médecine Moderne 1900, pag. 453.

Capitan, Le Pyramidon en thérapeutique surtout comme analgésique. Gazette Médicale Belge, octobre 1900, No. 2.

Gerest et Rigot, Traitement de la fièvre typhoïde par le Pyramidon. La Loire Médicale, 15 novembre 1900, No. 11.

Bertherand, Contribution à l'étude du Pyramidon et de ses sels. Bulletin de la Société de Thérapeutique, janvier 1901.

Bardet, Action antithermique du Pyramidon. Bulletin de la Société de Thérapeutique, 13 mars 1901.

Capitan, Le Pyramidon comme antithermique dans les pyrexies. La Médecine Moderne, 6 mars 1901, No. 10.

Lyonnet et Lançon, Du camphorate de Pyramidon et de son emploi chez les phtisiques. Lyon Médical, 28 avril 1901.

Stadelmann, Pyramidon und seine Salze gegen die Temperatursteigerungen bei Phthisikern. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 26.

Bertherand, Bulletin de Thérapeutique, 30 août 1901.

Lançon, De l'emploi du camphorate de Pyramidon chez les phtisiques. Inaugural-Dissertation, Lyon 1901.

Hirschkron, Neuere Erfahrungen mit Pyramidon. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1901, No. 13.

Laumonier, Du Pyramidon. Gazette Hebdomadaire de Médecine et de Chirurgie, septembre 1901, No. 72.

Lublinski, Über die Wirksamkeit des Pyramidons bei dem Fieber der Phthisiker. Therapeutische Monatshefte, Oktober 1901.

Blumenthal, Therapeutische Verwendung von Pyramidon und seinen Salzen bei Phthisis pulmonum. Deutsche Ärzte-Zeitung, Oktober 1901, Heft 19.

Köhler, Die medikamentöse Bekämpfung des Fiebers bei der Lungentuberkulose. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 50.

Beniasch, Über den Einfluß der Antipyrese auf die Agglutinationskraft des Blutes beim Abdominaltyphus. Zeitschrift für klinische Medizin 1901, Heft 1/2.

Robin, Sur la valeur de l'aspirine dans le traitement de la fièvre des tuberculeux. Bulletin Général de Thérapeutique, décembre 1901.

Jaffé, Roter Farbstoff im Harn. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 34, 2737, 1902.

Messard, Le Pyramidon. Bulletin des Sciences Pharmacologiques, février 1902, No. 2.

Vincenzo, Note cliniche ed osservazioni sperimentali sul Piramidone. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 1902, No. 48.

Schlesinger, Pyramidon bei Fieberbehandlung, speziell dem Fieber der Tuberkulose. Dissertation. Bukarest, Juli 1902.

Silvagni, Intorno ad alcuni fatti osservati nell' antipiresi. Bollettino delle Scienze Mediche di Bologna 1902, Serie VIII, Vol. II.

Tanzi, Die Unverträglichkeit des Pyramidon mit Gummi arabicum. Zeitschrift des allgemeinen Österreichischen Apothekervereins, September 1902, No. 38.

Jaffe, Antipyrylharnstoff, ein Stoffwechselderivat des Pyramidons. Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft 1902. 35, 2891.

Albrecht, Über Pyramidon, besonders bei Asthma. Therapie der Gegenwart, Oktober 1902.

Libertis, Studio sperimentale-clinico sul Piramidone in confronto coll' Antipirina. L' Unione Medica Italiana 1902.

Mesnard, Emploi thérapeutique du Pyramidon. La Presse Médicale 1902, No. 64.

Byk, Über die Anwendung des Pyramidons bei Typhus abdominalis. Deutsche medizinische Wochenschrift, Januar 1903, No. 2.

Wolf, Über die Wirkung des Pyramidons. Allgemeine Medizinische Central-Zeitung, Januar 1903, No. 5.

Rodillon, Réaction d'identité du Pyramidon. Journal de Pharmacie et de Chimie, 15 février 1903.

Blanc, Étude thérapeutique sur le Pyramidon. Inaugural-Dissertation, Paris 1903.

Pohl, Über Pyramidon. Therapeutischer Ratgeber 1903, No. 7.

Bardet, Du traitement des accès d'asthme par le Pyramidon. Bulletin Général de Thérapeutique, 30 mars 1903.

Valentini, Über die systematische antifebrile Behandlung des Unterleibstyphus mit Pyramidon. Deutsche medizinische Wochenschrift, April 1903, No. 16.

Rembe, Zur Frage der Bäder- oder medikamentösen Behandlung des Unterleibstyphus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 23.

Emödi, Neuere Medikamente in der Urologie. Budapesti Orvosi Ujság 1903, No. 1.

Rahn, Die kampfersauren Pyramidon-Salze. Deutsche Ärzte-Zeitung 1903, Heft 19.

Müller, Wert des salizylsauren und kampfersauren Pyramidon in der Phthiseotherapie. Budapesti Orvosi Ujság 1903, No. 24.

Eggli, Traitement de la fièvre typhoïde par le Pyramidon. Thèse de Lyon 1903.

Barral, Nouvelles réactions colorées du Pyramidon. Répertoire de Pharmacie 1903, 314 (Ref.: Pharmazeutische Zentralhalle 1903, No. 37).

Reinburg, Traitement de la fièvre typhoïde par le Pyramidon. Les Nouveaux Remèdes 1903, No. 19.

Müller, Über Pyramidon. Deutsche Praxis 1903, No. 22.

Schulz, Antwort auf die Frage: Ist die Angabe des Reichs-Medizinal-Kalenders 1904 richtig, daß Pyramidon bei Tuberkulose kontraindiziert ist? Zeitschrift für Krankenpflege 1904, Heft 3.

Kraus, Pyramidon. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1904, No. 26.

Sadkowski, Pyramidon und seine Wirkung. Kronika Lekarska 1904, No. 9–10.

Bartels, Über die Beziehungen zwischen Trigeminusneuralgie und der rezidivierenden Hornhauterosion. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 17.

Hauck, Varia aus der Praxis für die Praxis. Medico 1904, No. 2.

Deutsch, Therapeutische Erfahrungen aus der Kinderpraxis. Centralblatt für Kinderheilkunde 1904, No. 3.

Apert, Les urines rouges dans la médication par le Pyramidon. Archives Générales de Médecine 1904, No. 27.

Ducarre, Le traitement du rhumatisme par le Pyramidon. Loire Médicale 15 août 1904.

Capitan, Le Pyramidon comme antipyrétique antiseptique. La Médecine Moderne 1904, No. 33.

Schulz, Über die Behandlung fieberhafter Lungentuberkulose mit Pyramidon. Zeitschrift für Krankenpflege 1904, No. 11.

Debidour, Pyramidon. Thèse de Paris 1904.

Tauszk, Neuere Mittel zur Verhütung der Verbreitung der Tuberkulose und zur symptomatischen Behandlung der Lungentuberkulose. Budapesti Orvosi Ujság 1904, No. 45.

Schultze, Diagnose und Behandlung der Frühstadien der Tabes. Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 48.

v. Krannhals, Über die Anwendung des Pyramidon beim Abdominaltyphus. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 49.

Hödlmoser, Über den Wert des Pyramidons für die Behandlung des Abdominaltyphus. Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 5.

Sabarthez, Traitement de la fièvre typhoïde par le Pyramidon. Archives Générales de Médecine 1905, No. 7.

Tauszk, Die Salze des Pyramidons. Deutsche Praxis 1905, No. 7.

Dibailow, Zur Frage über die therapeutische Bedeutung des Pyramidons. Praktischeski Wratsch 1905, No. 3.

Klatt, Über das Pyramidon. Ärztliche Rundschau 1905, No. 46.

Sbisà, Il valore terapeutico del Piramidone nel tifo. Relazione sull' attività dell' ospedale provinciale in Pola nell' anno 1905.

Robitschek, Typhusepidemie in der Garnison Nagyszeben (Hermannstadt) und Pyramidonbehandlung. Allgemeine militärärztliche Zeitung, Beilage zur Wiener medizinischen Presse 1906, No. 18 und 27.

Franck, Die medikamentöse Behandlung akuter und chronischer Bronchialkatarrhe. Die ärztliche Praxis 1905, No. 6.

Goetze, Pyramidon. Medizinische Klinik 1906, No. 23.

Wiedenmann, Pyramidonbehandlung des Unterleibstyphus. Medizinische Klinik 1906, No. 31.

Dornblüth, Pyramidon bei Beckensarkom. Die Heilkunde 1906, Heft 8.

Martin, Über Herpes zoster. Ärztliche Rundschau 1906, No. 12.

Fuchs, Meine Erfolge mit Pyramidon in der odontologischen Praxis. Zahnärztliches Centralblatt 1907, No. 2 und die therapeutische Anwendung des Pyramidon in der zahnärztlichen Praxis. Zahnärztliche Rundschau 1907, No. 7.

Pouchet, Le mode d'administration du Pyramidon. Ref.: Gazette des Hôpitaux, 21 février 1907.

Joris, Sull' uso del Piramidone nel trattamento del tifo addominale. Il Bollettino Medico, Trentino 1907, No. 2.

Leick, Die Behandlung des Unterleibstyphus mit Pyramidon. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 12.

Presslich, Einiges über Pyramidonbehandlung des Abdominaltyphus. Allgemeine militärärztliche Zeitung, Beilage zur Wiener medizinischen Presse 1907, No. 13.

Kohn, Pyramidon und Morphium. Prager medizinische Wochenschrift 1907, No. 18.

v. Donat, Pyramidon. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1907, No. 20.

Loomis, Pyrexia in tuberculosis. Medical Record (New York) 22. June, 1907.

Gerbsman, Pyramidon bei Epididymitis gonorrhoica. Wratschebnaja Gazeta 1907, No. 44.

Grunert, Umfrage über die Bäderbehandlung und die medikamentöse Behandlung des Unterleibstyphus. Medizinische Klinik 1907, No. 20.

Moritz und Schade, Zur Behandlung des Typhus. Straßburger medizinische Zeitung 1908, Heft 1.

Boy-Teissier, Traitement de la fièvre typhoïde. Marseille Médical 15 avril 1908.

Rimbaud et Rives, Sur une indication à l'emploi du Pyramidon à la fin de la fièvre typhoïde. Gazette des Hôpitaux 1908, No. 75.

Richter, Pyramidon bei Tabes. Medizinische Klinik 1908, No. 29.

Kétly, Wert des Pyramidons bei der Behandlung des Typhus abdominalis. Vortrag auf dem Ferialkurs für Ärzte 1908. Budapesti Orvosi Ujság 1908, No. 24.

Dintenfaß, Ein Fall von protrahiertem Pyramidongebrauch. Oesterreichische Ärzte-Zeitung 1908, No. 18.

Kakowski, Einfluß des Pyramidons auf das Herz. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie, Bd. XV, pag. 21–142.

Vinay, Le Pyramidon dans la fièvre typhoïde. Ref.: Le Scalpel 1909, No. 36.

Moeller, Die Behandlung der Tuberkulose durch den praktischen Arzt. Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1909, No. 5.

Resorcinum crystallisatum et Resorcinum resublimatum „Hoechst"

(Resorzin und resublimiertes Resorzin)

(Metadioxybenzol).

$C_6H_4(OH)_2$

Darstellung. Resorzin wird durch Schmelzen von benzoldisulfosaurem Kalium mit Kaliumhydroxyd erhalten und durch wiederholtes Umkristallisieren resp. Sublimieren gereinigt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Farblose, säulen- oder nadelförmige, auch schuppenförmige Kristalle oder staubfeines, subtiles Pulver, fast geruchlos und von süßlich kratzendem Geschmacke, leicht löslich in Wasser, Weingeist, Äther und Glyzerin, schwerer löslich in Chloroform. Schmelzpunkt 110—111°

Identitätsreaktionen. 0,1 g Resorzin in 10 ccm Wasser gelöst gibt mit 1 Tropfen Eisenchloridlösung eine blaue Färbung, die nach Zusatz von 1 Tropfen Schwefelsäure wieder verschwindet.

Läßt man zu einem Gemisch von 5 ccm Schwefelsäure und 2 bis 3 Tropfen Formaldehydlösung eine wässerige Resorzinlösung (0,1 : 10) hinzutropfen, so tritt eine anfangs gelbe, später rot werdende Färbung auf, bis schließlich ein gallertartiger roter Niederschlag entsteht.

Prüfung. Die wässerige Lösung des Resorzins (1 : 20) sei klar und farblos und reagiere auf Lackmuspapier neutral oder höchstens schwach sauer.

0,1 g Resorzin darf nach dem Verbrennen keinen Rückstand hinterlassen.

Das Präparat entspreche ferner bezüglich Identität und Reinheit den vom Deutschen Arzneibuch gestellten Anforderungen.

Indikationen und Dosierung. Resorzin wird als Antiseptikum sowohl in Substanz zu Einblasungen, als auch in 1—2 %igen Lösungen zu Umschlägen oder Injektionen, in Weingeist gelöst als Haarwasser und schließlich in Salbenform (10—20 %), oder als Schälpaste äußerlich angewendet. Innerlich gibt man es als gärungswidriges Mittel bei Magen- und Darmkatarrhen in Dosen bis zu 0,5 g dreimal täglich. Das resublimierte Resorzin findet die gleiche Anwendung wie das Resorzin, doch wird das resublimierte zum innerlichen

Gebrauche vorgezogen. Auch in Salbenform läßt sich das resublimierte Präparat bedeutend feiner und sorgfältiger mit der Salbengrundlage verreiben, als dies bei dem offizinellen Präparate der Fall ist.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. ① Resorcin. cryst. oder Resorcin. resubl. „Hoechst“ . . . 5,0 Sir. Aurant. cort. . 25,0 Aqu. dest. . . . . 170,0 MDS. 3mal tägl. einen Eßlöffel voll zu nehmen.	Bei Gärungsprozessen im Magen oder Darm, chron. Magenkatarrh. Als Antiemeticum.
Rp. ② Resorcin. cryst. oder Resorcin. resubl. „Hoechst“ 30,0 (—50,0) Aqu. dest. ad . . 1000,0 MDS. Zu Spülungen.	Zu Blasenspülungen.
Rp. ③ Resorcin. cryst. oder Resorcin. resubl. „Hoechst“ . . 2,0 (—4,0) Aqu. dest. ad . . . 200,0 MDS. 3mal täglich einzuspritzen.	Zu Injektionen bei Gonorrhoe.
Rp. ④ Resorcin. resubl. „Hoechst“ . . . . 10,0 Zinc. oxyd. Amyl. Tritic. . āā 25,0 Paraffin. liquid. ad 100,0 M. f. pasta. DS. Milde Resorcinpaste (Lassar).	Ekzema. Rhagaden. Karbunkeln. Furunkeln. Psoriasis.
Rp. ⑤ Resorcin. resubl. „Hoechst“ Zinc. oxyd. Amyl. Tritic. . āā 20,0 Paraffin. liquid. ad 100,0 M. f. pasta. DS. Starke Resorcinpaste (Lassar).	Ekzema. Rhagaden. Karbunkeln. Furunkeln. Psoriasis.
Rp. ⑥ Resorcin. cryst. oder Resorcin. resubl. „Hoechst“ . . . . . 10,0 M. f. pulv. subtiliss. DS. Zum Einstäuben (resp. Einblasen).	Ulcus molle et durum. Diphtherie. Geschwüre der Mandeln.
Rp. ⑦ Resorcin. cryst. oder Resorcin. resubl. „Hoechst“ Ol. Ricini . . . āā 5,0 Spir. Vini dilut. ad 200,0 MDS. Als Haarspiritus anzuwenden nach vorangegangener Waschung mit Hebra'schem Seifenspiritus (Köbner).	Seborrhoea capitis.

Sabrominum

(Sabromin)

(Dibrombehensaures Kalzium).

$$\left.\begin{array}{l} C_{22}H_{41}Br_2O_2 \\ C_{22}H_{41}Br_2O_2 \end{array}\right> Ca$$

<u>Darstellung.</u> Durch Einwirkung von Brom auf Erukasäure entsteht Dibrombehensäure, deren lösliche Salze durch Kalziumsalze gefällt werden.

<u>Chemisch-physikalische Eigenschaften.</u> Weißes, geruch- und geschmackloses Pulver, unlöslich in Wasser und Weingeist, löslich in Benzol und Chloroform. Die Lösungen reagieren neutral. Sabromin enthält nach dem Trocknen bei 98–100° annähernd 29,5 % Brom und 3,8 % Kalzium.

<u>Identitätsreaktionen.</u> 0,2 g Sabromin werden mit 5 ccm Natronlauge eine Minute lang zum Sieden erhitzt. Nach dem Verdünnen mit 5 ccm Wasser wird die Mischung mit verdünnter Essigsäure angesäuert und filtriert. In einem Teile des Filtrates ruft Ammoniumoxalatlösung einen weißen Niederschlag hervor. Ein weiterer Teil, mit 5 ccm verdünnter Salzsäure, 10 Tropfen Chlorwasser und 5 ccm Chloroform geschüttelt, zeigt nach erfolgter Klärung eine Gelbfärbung der Chloroformschicht.

Erhitzt man eine kleine Menge Sabromin in einem trocknen Reagensglase, so entweicht Bromwasserstoff, und es tritt Fettsäuregeruch auf.

<u>Prüfung.</u> Die Lösung von 0,5 g Sabromin in 10 ccm Chloroform sei fast klar.

Schüttelt man 1 Teil Sabromin mit 20 Teilen Wasser eine Minute lang und filtriert, so sei das Filtrat farblos und neutral; es darf weder durch Silbernitrat-, noch durch Baryumnitratlösung getrübt werden und hinterlasse nach dem Verdampfen auf dem Wasserbade keinen Rückstand.

Der Bromgehalt kann nach der Methode von Carius, oder auf folgende Weise ermittelt werden:

0,5 g bei 100° getrocknetes, pulverförmiges Sabromin (genau gewogen) werden in einer dickwandigen, gut schließenden Glasstöpselflasche von 250 ccm Inhalt durch vorsichtiges Umschwenken in 10 ccm Methylalkohol gleichmäßig verteilt und darauf nach Zugabe von 10 ccm gesättigter methylalkoholischer Kalilauge und Überbinden des Stöpsels mit Pergamentpapier eine Stunde lang im stark siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man den Inhalt mit 30 ccm Wasser auf, säuert unter Abkühlung in kaltem Wasser mit 30 ccm Salpetersäure an und fügt 25 ccm $^1/_{10}$ Normal-Silbernitratlösung hinzu. Nach Zugabe von 5 ccm Ferriammoniumsulfatlösung als Indikator wird darauf der Überschuß an Silbernitratlösung mit $^1/_{10}$ Normal-Rhodanammoniumlösung zurücktitriert. Es dürfen nicht mehr als 6,7 ccm $^1/_{10}$ Normal-Rhodanammoniumlösung hierzu verbraucht werden. Subtrahiert man *die Anzahl* der verbrauchten Kubikzentimeter von 25 und multipliziert den Rest mit 1,599, so erhält man den Bromprozentgehalt des Sabromins.

Indikationen. Sabromin wird bei Hysterie, Neurasthenie und namentlich bei nervösen Erregungszuständen, bei nervöser Schlaflosigkeit und Epilepsie mit Erfolg angewendet.

Sabromin hat den Bromalkalien gegenüber den Vorteil, daß es ausgezeichnet vertragen wird, keine Appetitlosigkeit oder andere Nebenerscheinungen hervorruft.

Dosierung. Man gibt das Sabromin am zweckmäßigsten in Dosen von 1–2 g ein- bis dreimal täglich, ca. 1–1½ Stunden nach dem Essen. Auch bei größeren Dosen und nach längerem Gebrauche werden keinerlei Intoxikationen beobachtet.

Eine praktische Dosierungsform stellen die in Wasser leicht zerfallenden Sabromintabletten dar, die in Röhrchen zu 20 Stück à 0,5 g in Originalpackung erhältlich sind. Die Tabletten sind entweder mit etwas Wasser anzurühren, oder sorgfältig zu zerkauen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Tabl. Sabromin. cont. 0,5 Nr. XX. (Originalpackung.) DS. 2–4 mal täglich 2 Tabletten, 1 Stunde nach den Mahlzeiten zu nehmen.	Nervöse Affektionen, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Neurasthenie, Hysterie, Epilepsie.	Rp. (2) Sabromin 1,0 D. tal. dos. Nr. X. ad chart. cerat. S. 2–4 mal täglich 1 Pulver, 1 Stunde nach den Mahlzeiten zu nehmen.	Nervöse Affektionen, Schlaflosigkeit, Angstzustände, Neurasthenie, Hysterie, Epilepsie.

Klinisches.

Geh. Med. Rat Prof. Dr. v. Mering (Medizinische Klinik 1908, No. 38) fand im Sabromin ein Mittel, das in seiner beruhigenden Wirkung auf das Nervensystem den Bromalkalien in nichts nachsteht. Es wurde an der Universitätsklinik zu Halle a/S. bei einer größeren Anzahl von ambulanten und klinischen Patienten angewandt. Zuerst handelte es sich um Fälle von *Hysterie und Neurasthenie*, um *leichte nervöse Erregungszustände, Herzklopfen und Angstgefühl*, sowie um *nervöse Schlaflosigkeit.*

Sabromin wurde gern genommen und vom Magen gut vertragen. Unangenehme Nebenwirkungen sind nicht beobachtet worden, insbesondere keine Erscheinungen von Bromismus.

Sabromin wurde bis zu 6 g täglich längere Zeit gegeben, für gewöhnlich nur 2—3 mal täglich 1 g, meist früh, mittags und abends 1 g, in einigen Fällen nur abends 1—2 g 1 Stunde nach dem Abendbrot.

Der therapeutische Erfolg wird beim Sabromin durch weit geringere Bromdosen erzielt als bei den Bromalkalien.

Dr. S. Kalischer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 40) stellte Versuche an mit Sabromin, die sich auf *Epilepsie, Hypochondrie, Herzneurosen* etc. erstreckten. Auch *bei Kindern mit Eklampsie, Tetanie, Tic und Epilepsie* kam es zur Verwendung. Häufig wurde es gerade in solchen Fällen gereicht, wo vorher wochen- und monatelang andere Brompräparate gegeben worden waren. Sehr günstige Resultate wurden bei *Schlaflosigkeit* erzielt, selbst in Fällen, in denen man bisher Veronal, Trional etc. gegeben hatte.

„Üble Nachwirkungen auf Magen und Darm konnte ich nicht feststellen, obwohl einige Patienten sechs bis acht Tabletten täglich monatelang zu sich nahmen. Hautausschläge und Bromakne traten ganz vereinzelt und selbst bei langem Gebrauch nur in ganz mildem Grade auf. Nachteilige Wirkungen in psychischer Beziehung, wie Müdigkeitsgefühl, Abnahme des Gedächtnisses, der Energie, der Leistungsfähigkeit ließen sich trotz längerem Gebrauch nicht feststellen.

Im großen und ganzen kann man somit Sabromin bei den genannten Krankheitsformen an Stelle anderer Brompräparate wohl empfehlen und zwar wegen der absoluten Geschmacklosigkeit, wegen der erheblich geringeren Neigung Hautausschläge und Bromismus hervorzurufen und endlich wegen der unschädlichen Wirkung auf die Verdauungsorgane, der besseren Ausnutzung und der geringeren Dosierung."

Geheimrat Prof. Dr. A. Eulenburg (Medizinische Klinik 1908, No. 45) behandelte mit Sabromin eine Anzahl von Patienten, die wegen *idiopathischer Epilepsie* längere Zeit hindurch mit Bromsalzen vorbehandelt waren. Die auf Grund der Tierversuche gehegte Vermutung, daß mit kleineren Bromdosen in Gestalt von Sabromin mindestens die gleichen palliativen Wirkungen wie mit doppeltstarken Bromdosen

in Form von Bromalkalien erzielt werden könnten, bestätigte sich. Am deutlichsten trat dies bei einem Falle zutage, wo nach täglicher Anwendung von vier Sabromintabletten bei entsprechender, chlorarmer Diät die Anfälle gänzlich ausblieben und sich auch nach fünf Monaten nicht wieder zeigten. Desgleichen wurde eine Reihe von *chronischen, nervösen und neuropsychischen Erkrankungsformen* mit Sabromin behandelt, in besonders günstiger Weise auch *2 Fälle von hochgradiger psychischer Depression und nervöser Agrypnie.* Ebenso ausgesprochen war der Erfolg bei *sexueller Neurasthenie mit gehäuften Pollutionen* und einem anderen Patienten mit exzessivem onanistischen Drange und schwerer psychischer Stimmung. Weniger wirksam waren die angewandten Einzel- und Tagesdosen in einigen anderen Fällen bei traumatischer Hysterie und Neurasthenie.

„Alles in allem genommen dürfte sich immerhin schon aus den bisherigen Erfahrungen — in Übereinstimmung mit anderweitigen Beobachtungen — soviel ergeben, daß wir im Sabromin ein neues als *Nervinum, Sedativum und Anaphrodisiakum* Vertrauen verdienendes und zu weiterer Verwertung aufforderndes, auch als *Antiepileptikum* ohne Zweifel verwendbares organisches Brompräparat zu begrüßen haben."

Es verdient hervorgehoben zu werden, daß in mehreren Fällen während des Gebrauches des Sabromins nicht unerhebliche Gewichtszunahmen (von 1,5—5,5 kg) beobachtet wurden.

Dr. Schuster (Neurologisches Zentralblatt 1908, No. 21) schreibt: „In allen denjenigen Fällen, in denen die Darreichung geringer Gaben von Brom angezeigt ist, scheint das Sabromin ein ausgezeichnetes Ersatzmittel für die Bromalkalien zu sein. Es wird sehr gern genommen und absolut reaktionslos vertragen. Als die Domäne des neuen Mittels sind daher leichte *Agrypnie, leichte Erregungszustände,* wie sie als Begleiterscheinungen der verschiedenen Neurosen auftraten, zu bezeichnen. Selbst bei den größten Dosen wurden unangenehme Nebenwirkungen nie gesehen."

Dr. Herm. Haymann (Medizinische Klinik 1908, No. 50) konnte in der psychiatrischen Klinik Freiburg i. B. (Prof. Dr. Hoche) *bei Epileptikern* ausgedehnteste Beobachtungen mit Sabromin anstellen, die sich auf einen Zeitraum von 7 Monaten erstrecken. Die Dosis betrug 3mal täglich 2—3 Tabletten

à 0,5 g und wurde einzelnen Patienten 2—4—7 Monate lang ohne Unterbrechung gegeben, ohne daß Gewöhnung eintrat, und dadurch eine Erhöhung der Dosis bedingt worden wäre. Irgendwelche Erscheinungen unerwünschter Art traten niemals auf; nach Bromalkalien schon bestehende Bromakne heilte auf Sabromin ab. Die Herztätigkeit wurde niemals alteriert.

In zwei Fällen wurde im Verhältnis zur Bromsalzmedikation im gleichen Zeitraum eine deutliche Abnahme der Anfälle nach Sabromin konstatiert. Schläfrigkeit oder Verlangsamung des Denkens wurden nicht beobachtet. Im allgemeinen fanden die früheren Versuche Bestätigung, daß das Einsetzen der Wirkung nach Sabromin etwas langsamer erfolgt als bei Bromalkalien, dafür aber länger anhält. Es wird also mit Vorteil überall da anzuwenden sein, wo jene sich aus irgendwelchen Gründen nicht eignet. Ausgenommen sind augenblicklich zu bekämpfende, stärkere Erregungszustände.

Dr. Goldberger (Orvosi Hetilap 1908, No. 49, Elme-és Idegkórtan) berichtet aus der Universitätsklinik für Geisteskranke zu Budapest (Hofrat Prof. Dr. Moravcsik) über Sabromin. Er gab es an Stelle der Bromalkalien bei *Epilepsie* und konnte hierbei im wesentlichen die Beobachtungen anderer Kliniker bestätigen, wenngleich eine besondere Besserung in bezug auf Anzahl der Anfälle nicht zu konstatieren war und bei erhöhten Dosen Bromakne nicht ganz ausblieb. Unleugbar jedoch ist, daß in dem Falle, wo Bromsalze ersetzt werden müssen, die kleinen Gaben von Sabromin (1—3 g täglich) genügend gute Dienste leisten.

Dr. Schlockow (Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1909, No. 3) stellte *vergleichende Stoffwechseluntersuchungen* bei Patienten an, von denen die einen *Bromkali*, die anderen *Sabromin* erhielten. Er sucht hierdurch und durch weitere Arbeiten in jene Wechselbeziehungen Licht zu bringen, die zwischen der Wirkung des Broms und der unter dem Einfluß von Bromzufuhr im Körper entstehenden Chlorverarmung bestehen. Bekanntlich ist während einer Bromkur sowohl die absolute als auch die relative Chlorausscheidung eine erhöhte.

Sch. fand, daß die Chlorausscheidung, bezogen auf die Bromausscheidung, bei Darreichung von Bromkali eine höhere

war als wenn Sabromin gegeben wurde. Er schließt daraus, daß in letzterem Falle die Gefahr der Chlorverarmung des Körpers nicht besteht.

Dr. Bratz (ibidem) bemerkt im Anschluß an obige Ausführungen, daß die an der städtischen Anstalt für Epileptische in Berlin-Wuhlgarten (Direktor Dr. Hebold) angestellten umfangreichen Versuche bewiesen hätten, daß man schon mit einer Tagesgabe von 4 g Sabromin dieselbe *antiepileptische Wirkung* erzielt, wie mit 6 g Bromkali. Sabromin verursacht erheblich seltener Hautaffektionen als die Bromalkalien. B. wirft die Frage auf: „Warum ergibt die geringere Brommenge im Sabromin die gleiche Wirkung im Gehirn des Epileptikers, als die relativ größere Brommenge der Bromalkalien", deren Lösung für den weiteren Fortschritt in der Epilepsie-Therapie von größter Wichtigkeit ist.

Prof. Dr. Winternitz (ibidem) geht auf jene Frage ein und bemerkt, daß möglicherweise der ganze Molekülkomplex, bzw. die *Bromfettsäure als Träger der therapeutischen Wirkung* anzusehen ist. Sie ist in Fetten und fetten Ölen löslich und findet möglicherweise durch ihre neurophilen oder lipophilen Eigenschaften, d. h. durch ihre Beziehungen zu den lipoiden Resten im Zentralnervensystem günstige Angriffspunkte zur Wirkung. Ein strikter experimenteller Beweis für diese Auffassung dürfte nur schwer zu erbringen sein; sie wäre aber eine Erklärung für die Tatsache, daß Sabromin trotz seines geringeren Bromgehaltes ebensogut wirkt wie die Bromalkalien.

Dr. Ruhemann (ibidem) betont, daß Sabromin den großen Vorteil hat, ausgezeichnet vertragen zu werden und absolut keinen Geschmack zu besitzen. Akne tritt nur ganz selten und dann sehr milde auf. Daß relativ kleinere Mengen Sabromin als von Natr. bromat. genügen, konnte R. nicht feststellen, doch sei der kumulative Effekt des Sabromins für den Wert desselben nicht belanglos. Am besten dürfte es sich für das große Gebiet der *Neurosen* und bei *Agrypnie* eignen.

Dr. W. Ohl (Inaugural-Dissertation, Leipzig) nahm auf Veranlassung von Prof. Alt die Prüfung des Sabromins bei *Epileptikern* der Anstalt Uchtspringe vor. Das Mittel kam in 3 Gruppen zur Anwendung: 1. bei solchen Patienten, die in die Anstalt aufgenommen und erst 4 Wochen ohne Arzneimittelbehandlung beobachtet wurden; 2. bei Epileptikern, die 4 Wochen Bromalkalien und dann Sabromin er-

hielten, und schließlich solchen, die Bromalkalien schlecht vertrugen. Über die genauen Beobachtungen hinsichtlich Anzahl und Schwere der Fälle wurden Tabellen geführt. Die meistgegebene Tagesgabe betrug 6 g, in einigen schweren Fällen sogar 8 g. Diese Dosen brauchten nicht gesteigert zu werden, sie wurden vielmehr öfter ermäßigt. Für gewöhnlich war die Sabromindosis also ungefähr ebenso hoch wie bei den Bromsalzen, die therapeutische Wirkung war ebenfalls die gleiche. Ohl hält die Unlöslichkeit des Mittels für nachteilig, da man es bei benommenen und erregten Epileptikern nicht in Klysmen zu geben vermag. Da die Bromwirkung nach Sabromin ziemlich langsam eintritt, so ist seine Anwendung im Stadium stärkerer Erregung nicht so günstig, als in anderen Fällen. Je länger die Patienten Sabromin erhielten, um so mehr besserte sich ihr Zustand. Zweckmäßig erscheint es, mit einer etwas höheren Dosis zu beginnen und dann zu kleineren überzugehen. „Die günstigsten Resultate der Sabrominbehandlung brachte die Beobachtung der *Epileptiker*, die *die Bromsalze schlecht vertrugen*. Es waren das meist Patienten, die unter Intoxikationserscheinungen des Broms zu leiden hatten schwere und zahlreiche Anfälle, starke Bromakne, Magenstörungen und Verschlechterung des psychischen Verhaltens. Wie die betreffende Tabelle zeigt, verminderte sich durchweg die Zahl der Anfälle. Ein zweiter, noch bedeutenderer Erfolg bei diesen Epileptikern bestand darin, daß die Intoxikationserscheinungen zurückgingen. Bei fast allen Patienten, die im Gesicht und am ganzen Körper zahlreiche disseminierte Bromakne-Pusteln, Knötchen, einige sogar Knoten mit derber Infiltration und Tendenz zur Abszedierung hatten, heilte unter und nach der Sabromin-Therapie diese bei der Bromalkalienbehandlung lästige und unangenehme Hautaffektion fast völlig ab, so daß die Haut wieder glatt wurde, wie nach einer spezifischen Hauttherapie. Es waren Fälle darunter, bei denen man mit den verschiedensten Mitteln vergebens bisher versucht hatte, die Bromakne zum Verschwinden zu bringen."

Autor schließt seine Abhandlung mit den Worten: „Alles in allem genommen, besitzen wir im Sabromin ein Medikament, das einen bedeutenden Fortschritt in der Epilepsie-Behandlung bedeutet."

Dr. K. Kroner (Therapie der Gegenwart 1909, No. 4) verwendete das Sabromin im Sanatorium Schlachtensee haupt-

sächlich *bei Neurasthenikern*, besonders häufig bei *Herzneurosen*, ferner bei *Angst- und Erregungszuständen, leichter Schlaflosigkeit* und endlich bei *Hysterie*. Nach mehreren Hundert von Einzelapplikationen kann K. in erster Linie von dem Mittel sagen, daß es gern genommen, und daß nie über Magen- und Darmbeschwerden geklagt wurde. Die zweckmäßigste Zeit der Darreichung war 1—2 Stunden nach der Mahlzeit, da alsdann die Fettspaltung im Darme am intensivsten ist.

Während Sabromin in schweren Aufregungszuständen und bei hartnäckiger Schlaflosigkeit versagte, wirkte es auf dem übrigen für die Brompräparate indizierten Gebiete trotz des bedeutend geringeren Bromgehaltes in den gleichen Dosen ebenso wie die Bromalkalien, so daß Autor in den oben angegebenen Fällen niemals genötigt war, mit der Dosis weiter hinaufzugehen. Bromismus, speziell Akne wurde dabei in keinem Falle beobachtet. In einem durch Bromalkalien hervorgerufenen Fall von starker Akne, verschwand diese sogar während der Sabrominkur. Wahrscheinlich wird das in dieser Form zugeführte Brom langsamer aufgenommen, aber auch bedeutend langsamer wieder ausgeschieden.

Dr. Hans Hirschfeld (Therapie der Gegenwart 1909, No. 6) hebt als besonderen Vorteil des Sabromins dessen völlige Geschmacklosigkeit hervor, der zufolge es selbst von solchen Patienten gern genommen und gut vertragen wird, die gegen Bromalkalien sonst einen Widerwillen haben. Angewendet wurde das Mittel in 50 Fällen, meist längere Zeit hindurch. „Die übergroße Mehrzahl meiner Fälle betraf natürlich *Neurastheniker* mit den mannigfachen Beschwerden dieser Krankheit. Es waren darunter leichtere und schwerere Fälle, Patienten, die zum Teil vorwiegend über körperliche Symptome, wie Schmerzen der mannigfachsten Art, insbesondere Kopfschmerzen und Kreuzschmerzen, Schwindelgefühl und Zittern klagten, zum Teil solche, bei denen mehr psychische Symptome, wie allgemeine Erregung, Gedächtnisschwäche, Schlaflosigkeit, Angstzustände usw. im Vordergrund ihrer Klagen standen.

Fünfmal hatte ich Gelegenheit, das Mittel bei *Frauen mit klimakterischen Beschwerden* schwererer Natur zu verabreichen. In zweien meiner Fälle handelte es sich um mittelschwere Grade von *Epilepsie*, in vier um *Herzneurose*. Zweimal gab ich es bei *Chorea*, zweimal bei *Basedow*.

Ich kann nun auf Grund meiner zahlreichen Beobachtungen

sagen, daß das Sabromin in seiner Wirkung den Bromalkalien durchaus identisch ist; aber vermöge der von anderer Seite festgestellten, langsamen Resorption und Ausscheidung des Sabromins erzielt man mit geringeren Dosen Brom den gleichen Effekt wie bei Medikation von Bromalkalien, trotzdem die üblichen Dosen letzterer dreimal so viel Brom enthalten wie Sabromin. Nur selten brauchte ich über die übliche Dosis von dreimal täglich 1 Tablette hinauszugehen; mehr als dreimal täglich 2 Tabletten gab ich niemals, um die gewünschte Wirkung zu erzielen."

Irgendwelche Zeichen von Bromismus traten nie auf, so daß Sabromin als ein bezüglich der Wirksamkeit der Bromalkalien gleichwertiges, hinsichtlich des Fehlens übler Nebenwirkungen diesen aber entschieden überlegenes Präparat zu empfehlen ist. Praktisch von Bedeutung dürfte häufig noch der Umstand sein, daß es dem Patienten nicht zum Bewußtsein kommt, oder er gar nicht vermutet, daß er ein Brompräparat einnimmt.

Dr. Bratz (Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 27) hat in der städtischen Anstalt für Epileptische in Wuhlgarten seit Jahren alle neu auftauchenden, gegen *Epilepsie* empfohlenen Arzneimittel durchprobiert, ohne jedoch andere als negative Erfahrungen hierbei erhalten zu haben. „Angesichts dieser nicht sehr angenehmen Lage der Therapie erscheint es berechtigt, auf ein neues Brompräparat, Sabromin, hinzuweisen, das nach seinem ganzen Wesen zwar nicht günstiger wirkt und günstiger wirken kann als die altbewährten Bromsalze, das aber in zahlreichen Fällen in seiner praktischen Anwendung Vorteile vor diesen bietet. „In der Anstalt wurden ca. 50 Patienten mit Sabromin behandelt. Bei der Mehrzahl derselben waren schon vorher ein oder mehrere Brompräparate durchprobiert worden, so daß sehr wohl ein übersichtlicher Vergleich in der Wirkung beider Versuchsreihen angestellt werden konnte. Im ganzen wurden 13 kg Sabromin gegeben, verteilt über 5 Monate. Die Tagesgabe betrug durchschnittlich 3 g, doch wurden auch 6 g pro die verbraucht. Es stellte sich nun heraus, daß man mit 3 g Sabromin die gleiche *antiepileptische Wirkung* zu erzielen vermochte wie mit 4—6 g Bromkali; es entspricht dies etwa einem Drittel der sonst notwendigen Brommenge. Sehr günstig wirkte Sabromin in bezug auf die *Hautaffektionen*, die

durch andere Bromsalze hervorgerufen waren und die bis auf einen Fall während der Sabromindarreichung zum Schwinden gebracht wurden. Niemals traten Bromaffektionen, Akne etc. neu auf.

Die Arbeit bringt des weiteren die von Dr. Schlockow in seinem Vortrag schon erwähnten Stoffwechseluntersuchungen, nach denen die Darreichung von Sabromin besonders in den Fällen indiziert ist, wo eine Chlorverarmung des Körpers vermieden werden soll.

Sabromin wird am besten 1 Stunde nach den Mahlzeiten gegeben. Die Tablettenform ist Epileptikern besonders auf der Reise zu empfehlen.

Dr. v. Rad (Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 29) berichtete im ärztlichen Verein Nürnberg über die Anwendung des Sabromins. Das Mittel wurde bei einer Reihe von Kranken mit *chronisch nervösen und neuropsychischen Erkrankungen* angewandt und wurde durchweg sehr gut vertragen. Üble Nachwirkungen kamen auch nach längerem Gebrauch und stärkeren Dosen nie zur Beobachtung. Bei *Epilepsie* wurden täglich bis zu 8 Tabletten gegeben und gut vertragen, desgl. hat es sich sehr gut bewährt *bei nervösen Herzstörungen und leichten Angst- und Depressionszuständen*, versagte aber bei stärkerer Schlaflosigkeit. Die beste Zeit für die Darreichung des Sabromins ist 1—2 Stunden nach der Mahlzeit, da alsdann die Resorption am schnellsten stattfindet, während es abends oder nachts gegeben am nächsten Tage häufig Müdigkeit bewirkt. „Das neue Brompräparat kann sehr empfohlen werden, da es völlig geschmacklos und frei von Nachwirkungen ist. Die anscheinend etwas bessere Ausnützung des Broms ermöglicht eine etwas geringere Dosierung. Der Preis ist nicht zu hoch."

Dr. Boschi (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1909, No. 46) fand das Sabromin als frei von lästigen Nebenwirkungen, welche Eigenschaft es mit seinem Analogon, dem Sajodin, gemeinsam hat. Es wirkt nicht hypnotisch, sondern nur beruhigend; es versagt in schweren Erregungszuständen, bewährt sich aber in leichteren Fällen sowie bei *Hemikranie* und *Trigeminusneuralgie*. Es dürfte sich auch für die Behandlung der *Epilepsie* eignen.

Literaturauszug über Sabromin.

v. Mering, Über Sabromin, ein neues Brompräparat. Medizinische Klinik 1908, No. 38.

Kalischer, Sabromin, ein neues Brompräparat. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 40.

Eulenburg, Über Sabromin. Medizinische Klinik 1908, No. 45.

Haymann, Neuere Brompräparate in der Epilepsiebehandlung. Medizinische Klinik 1908, No. 50.

Schuster, Sabromin, ein neues Brompräparat, Neurologisches Zentralblatt 1908, No. 21.

Goldberger, Therapeutische Mitteilungen. Orvosi Hetilap 1908, No. 49; Beilage: Elme-és Idegkórtan No. 3—4.

Schlockow, Einige Versuche über den Halogenstoffwechsel bei Bromkali- und Sabromindarreichung. Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1909, Heft 3.

Bratz, Winternitz, Ruhemann, Laubuscher, Diskussion zum Vortrage Schlockow. Ibidem.

Kroner, Über Sabromin. Therapie der Gegenwart 1909, Heft 4.

Hirschfeld, Erfahrungen über Sabromin. Therapie der Gegenwart 1909, Heft 6.

Boschi, Sabromin. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1909, No. 46.

Bratz u. Schlockow, Über neuere Behandlungsmethoden der Epilepsie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 27.

Ohl, Über Sabromin. Inaugural-Dissertation Leipzig 1909.

v. Rad, Über Sabromin. Vortrag im Ärztlichen Verein Nürnberg 18. Februar 1909 (Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 29).

Schepelmann, Über Brompräparate und Sabromin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 50.

Sajodinum

(Sajodin)

(Monojodbehensaures Kalzium).

$$\begin{matrix} C_{22}H_{42}JO_2 \\ C_{22}H_{42}JO_2 \end{matrix} > Ca$$

Darstellung. Durch Einwirkung von Jodwasserstoff auf Erukasäure entsteht Jodbehensäure, deren lösliche Salze durch Kalziumsalze gefällt werden.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes, geruch- und geschmackloses Pulver, unlöslich in Wasser, Weingeist, Äther, Azeton; löslich in Benzol, Chloroform, Ligroin und Tetrachlorkohlenstoff.

Die Lösungen reagieren neutral. Sajodin enthält annähernd 25 % Jod und 4,1 % Kalzium. Dem Lichte ausgesetzt färbt es sich leicht gelblich. In dunklen Gefäßen aufbewahrt ist es unbegrenzt haltbar.

Identitätsreaktionen. Erhitzt man 0,2 g Sajodin in einem Porzellantiegel, so wird es unter Abspaltung von reichlichen Mengen dampfförmigen Jods und Auftreten von typischem Fettsäuregeruch zersetzt, während in dem Rückstand Kalziumkarbonat zurückbleibt. Zieht man dieses in der Wärme mit 5 ccm essigsäurehaltigem Wasser aus und filtriert, so gibt das Filtrat mit Ammoniumoxalatlösung einen weißen Niederschlag. Wird 0,1 g Sajodin im Probierrohre mit 5 ccm Schwefelsäure erhitzt und nach dem Erkalten mit der gleichen Menge Chloroform versetzt, so färbt sich dieses violett.

Prüfung. 1 Teil Sajodin soll, mit 20 Teilen Wasser eine Minute lang geschüttelt, ein farbloses, neutral reagierendes Filtrat geben, welches weder durch Silbernitrat noch durch Baryumnitratlösung getrübt wird und nach dem Verdampfen auf dem Wasserbade keinen Rückstand hinterläßt.

0,25 g Sajodin, in 5 ccm Chloroform gelöst, dürfen nach Zusatz von 3 Tropfen absolutem Alkohol höchstens opalisierend getrübt werden und nach 24stündigem Stehen einen nur ganz geringen Bodensatz zeigen.

Die quantitative Jodbestimmung kann nach der Methode von Carius oder zweckmäßiger in folgender Weise ausgeführt werden:

0,5 g bei 100° getrocknetes, pulverförmiges Sajodin (genau gewogen) werden in einer dickwandigen, gut schließenden Glasstöpselflasche von 250 ccm Inhalt durch vorsichtiges Umschwenken in 10 ccm Methylalkohol gleichmäßig verteilt und alsdann nach Zugabe von 10 ccm gesättigter methylalkoholischer Kalilauge und Überbinden des Stöpsels mit Pergamentpapier eine Stunde lang im stark siedenden Wasserbade erhitzt. Nach dem Erkalten nimmt man den Inhalt mit 30 ccm Wasser auf und säuert,

während man zweckmäßig mit Eiswasser kühlt, mit 20 ccm Salpetersäure an. Die hierbei auftretende Gelbfärbung wird mit einigen Tropfen wässeriger schwefliger Säure beseitigt. Alsdann fügt man 20 ccm 1/10 Normal-Silbernitratlösung und weitere 10 ccm Salpetersäure hinzu und titriert nach Zugabe von 5 ccm Ferriammoniumsulfatlösung als Indikator den Überschuß an Silbernitratlösung mit 1/10 Normal-Rhodanammoniumlösung zurück. Hierzu dürfen nicht mehr als 10,2 bis 10,4 ccm 1/10 Normal-Rhodanammoniumlösung verbraucht werden.

Subtrahiert man die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter von 20 und multipliziert den Rest mit 2,537, so erhält man den Jodprozentgehalt des Sajodins.

Indikationen. Das Anwendungsgebiet des Sajodins deckt sich mit dem der therapeutisch verwendeten Jodsalze, nur wirkt Sajodin im allgemeinen milder und ist daher bei der Behandlung nervöser, schwächlicher Patienten besonders zu empfehlen.

Sajodin hat sich bewährt bei:
tertiärer Lues in ihren mannigfachen Formen, sowie bei Kopfschmerzen, periostitischen Schmerzen usw. während der Sekundär-Periode. Ferner bei Arteriosklerose, Asthma bronchiale und cardiale, Angina pectoris vasomotoria, Bronchitis chronica, Leberzirrhose, sowie bei Apoplexie, auch nicht syphilitischen Ursprungs.

Sajodin ist überall da dem Jodkalium vorzuziehen, wo eine plötzliche Reaktion mit Gefahr verbunden ist, z. B. bei Larynxaffektionen, Zerebral-Lues, desgleichen bei Psychosen auf syphilitischer Basis.

Die charakteristischen Symptome des Jodismus treten nach Sajodindarreichung entweder überhaupt nicht oder doch in viel geringerem Grade auf. Dabei ist der therapeutische Effekt, trotz des geringeren Jodgehalts in der gleichen Dosis, dem mit Jodkalium erzielbaren ebenbürtig.

Dosierung. Man gibt 2—4 mal täglich 1 g Sajodin. Um eine schnelle und vollkommene Resorption des Mittels zu gewährleisten, wird empfohlen, die verordnete Dosis etwa 1 bis 1½ Stunden nach den Hauptmahlzeiten nehmen zu lassen. Sehr bequem sind die in Wasser zerfallenden Sajodintabletten, die in Röhrchen zu 20 Stück à 0,5 g in Originalpackung erhältlich sind. Diese Tabletten sind entweder mit etwas Wasser anzurühren, oder sorgfältig zu zerkauen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Sajodin 1,0 D. tal. dos. Nr. X. ad chart. cerat. S. 3—4 mal täglich 1 Pulver, am besten 1—1½ Stunde nach den Mahlzeiten zu nehmen (v. Mering).	Sekundäre und tertiäre Lues und deren Begleiterscheinungen, Arteriosklerose, Asthma bronchiale und cardiale, Angina pectoris vasomotoria, Bronchitis chronica, Aneurysma, auch nicht syphilitischen Ursprungs.
Rp. (2) Tabl. Sajodin. cont. 0,5 Nr. XX. (Originalpackung). S. 3—4 mal tägl. 2 Tabletten, am besten 1—1½ Stunde nach den Mahlzeiten zu nehmen (v. Mering).	

Klinisches.

Geheimrat Prof. Dr. Emil Fischer und Geheimrat Prof. Dr. J. von Mering (Medizinische Klinik 1906, No. 7) stellten zuerst an kleinen Hunden fest, daß Sajodin, selbst wochenlang in täglichen Dosen von 5 g gegeben, das Allgemeinbefinden in keiner Weise beeinträchtigt. Es wurde darauf in 10 Fällen von *tertiärer Syphilis*, in 5 Fällen von *Bronchialasthma* und in 6 Fällen von *Arteriosklerose* gegeben und zwar mit recht günstigem Erfolge. Von allen Patienten, unter denen 3 eine hochgradige Empfindlichkeit gegen Jodkali besaßen, wurde Sajodin gern genommen, ohne daß Jodismus auftrat. Es wurden Dosen von 1—3 g pro die gegeben.

Stabsarzt Dr. Kurt Roscher (Medizinische Klinik 1906, No. 7) konnte das Sajodin in der Universitätsklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten in Berlin in 40 Fällen (*39 Syphilis* und *1 Arteriosklerose*) zur Anwendung bringen. Das Mittel wurde im allgemeinen in Tagesdosen von 2—3 g, gelegentlich aber auch bis zu 6 g gegeben. In 38 Fällen war der Erfolg ein zweifellos guter, welcher dem durch Jodkali erreichbaren nichts nachgab; nur in einem Falle versagte Sajodin.

Als Beispiel für die rasche Wirksamkeit und Unschädlichkeit führt R. eine Anzahl von Krankengeschichten an, die bezeigen, daß Sajodin vorzüglich vertragen wurde und selbst

in Fällen von Jodkali-Idiosynkrasie eine Rückbildung von schon bestehendem Jodismus zur Folge hatte. Die Patienten fühlten sich subjektiv wohl, objektiv wurde stets Gewichtszunahme festgestellt, vor allem aber Rückgang und völliges Abklingen der syphilitischen Erscheinungen.

Dr. Theodor Mayer (Dermatologische Zeitschrift 1906, Bd. XIII, Heft 3) berichtet aus Prof. Dr. Lassars Klinik in Berlin über die mit Sajodin bei mehr als 100 Patienten *mit spätsyphilitischen Erscheinungen* erzielten Erfolge, die Beweis liefern für die absolute Unschädlichkeit des Mittels. Die mittlere Tagesdosis war 4 g, doch wurden auch 5 und 6 g pro die verabreicht; mit diesen Mengen wurde alles erreicht, was Jod bei *Lues* überhaupt zu leisten vermag. Unter der alleinigen Wirkung des Medikaments verschwanden sogenannte *tertiäre, desgleichen Spätsyphilide jeder Art, gummöse Prozesse* heilten aus. Natürlich können auch durch Sajodin nicht immer alle spätsyphilitischen Erscheinungen ohne weiteres beseitigt werden; manche Fälle erfordern einen chirurgischen Eingriff. Obwohl viele Patienten das Mittel monatelang nahmen und große Mengen verbrauchten, wurden niemals nachteilige Nebenwirkungen beobachtet.

Das Ergebnis seiner Beobachtungen zusammenfassend, bezeichnet M. das Sajodin als „ungiftiges, bekömmliches, leicht zu nehmendes, portatives und vor allen Dingen uneinwendbar wirksames internes Jodmittel".

Dr. Kasimir Habicht (Przeglad Lekarski 1906, No. 4) schreibt über die Anwendung von Sajodin im St. Lazarus-Spital in Krakau (Prof. Dr. St. Parenski). Schon bei Gebrauch von 1 g Sajodin trat nach ca. 4 Stunden im Harn Jod auf, etwas später im Speichel. 24 Stunden nach Aussetzen des Mittels war in den Sekreten kein Jod mehr nachzuweisen. Indikationen und Resultate sind dieselben wie bei den Jodalkalien, doch trat niemals häßlicher Geschmack, Ptyalismus usw. auf, so daß dem Mittel eine große Zukunft beschieden sein dürfte.

Dr. Georg Koch (Therapie der Gegenwart 1906, No. 6) verabreichte im städtischen Krankenhaus Moabit-Berlin (Geheimrat Prof. Dr. von Renvers) einer Anzahl von Patienten mit *Arteriosklerose, bronchialem Asthma und tertiärer Syphilis* Sajo-

din. Analog den Erfahrungen anderer Kliniker konnte er hiermit eine Besserung im Befinden erzielen und somit die Verwendbarkeit des Mittels bestätigen. Es wurden für gewöhnlich 3 g Sajodin täglich gegeben.

Bei Darreichung von 2 g war Jod nach 2½ Stunden beim normalen Menschen im Harn nachzuweisen. Sajodin wird erst durch das Darmsekret gespalten, greift also die Magenschleimhaut nicht an, worin sicherlich ein Hauptvorteil liegt.

Sanitätsrat Dr. Lublinski (Therapeutische Monatshefte 1906, No. 6) zog das Sajodin außer *bei Luetikern* in 2 Fällen von *Arteriosklerose* und 3 weiteren von trockenem *Lungenkatarrh mit asthmatischen Beschwerden* in Anwendung. Bei den erstgenannten Erkrankungen gelang es mit täglich viermal 0,5 g Sajodin einen erheblichen Nachlaß der Beschwerden zu erzielen, ohne daß selbst bei monatelangem Gebrauch Störungen auftraten.

Den Patienten mit asthmatischen Anfällen und chronischem Bronchialkatarrh wurden täglich bis zu 4 g gegeben, und die Kur ohne Unterbrechung zu Ende geführt, wobei der Appetit niemals ungünstig beeinflußt wurde. Bei einem syphilitischen Kranken *mit gummöser Ulzeration*, die den harten Gaumen durchbrochen hatte, wurde unter Schmierkur und Sajodin das *Geschwür* zur Heilung und die *Perforation* zum Verschluß gebracht. Es wurden 120 g Sajodin ohne jede Störung und ohne jede üble Nebenwirkung verbraucht.

Dr. O. Eschbaum (Medizinische Klinik 1906, No. 18) bringt eine Notiz über Sajodin, das er an der Universitätsklinik Bonn (Geheimrat Prof. Schultze) *bei Luetikern mit ausgesprochener Jodidiosynkrasie* prüfte. Er bezeichnet es als ein Mittel, das von allen Jodpräparaten die geringsten Nebenerscheinungen zeigt und daher in manchen Fällen dort angewandt zu werden verdient, wo die anderen Jodsalze nicht vertragen werden. Gelegentlich aber ist bei schwerer Idiosynkrasie gegen Jod auch das Sajodin mit Vorsicht zu verwenden.

Prof. Dr. C. Boeck (Pharmacia, Christiania 1906, No. 2; Ref.: Heilkunde 1906, No. 7) hält das Sajodin für ein wirksames Mittel gegen *sekundäre und tertiäre Lues*, das zwar weniger intensiv, dafür aber auch milder auf den Organismus einwirkt als die Jodalkalien. Besonders geeignet dürfte es sein,

die Toleranz für andere Jodsalze vorzubereiten, wo man jene energischen Mittel nicht entbehren kann. Vorzuziehen ist es stets da, wo eine plötzliche Reaktion mit Gefahren verbunden ist, z. B. bei *Larynxaffektionen, Zerebrallues und Psychosen auf luetischer Basis.* Gewöhnlich wurde die Tagesdosis von 3 g nicht überschritten.

Dr. **Peter Hager** (Heilkunde 1906, No. 8 und Budapesti Orvosi Ujság 1906, No. 32) stellte in der II. medizinischen Klinik der Kgl. ungarischen Universität in Budapest (Hofrat Prof. Dr Karl v. Kétly) einen Vergleich an über den therapeutischen Wert neuer Jodpräparate, unter denen er jetzt Sajodin bevorzugt, da er hiernach in keinem einzigen Fall üble Nebenwirkungen beobachtet hat. Es wurde bei *Emphysema pulmonum, Myodegeneratio cordis mit Arteriosklerose, ferner bei mehr oder minder schweren Arteriosklerosen, Aneurysma aortae und verschiedenen chronischen Nervenkrankheiten* gegeben. Dosierung meist 3mal täglich 1 g bald nach dem Essen, damit das Präparat im Darm gleich spaltende Fermente vorfindet. Ob das seltene Auftreten von Jodismus-Erscheinungen auf den geringen Jodgehalt des Sajodins oder auf die Art der Resorption zurückzuführen ist, wagt Autor nicht zu entscheiden, ebensowenig die Frage, ob Sajodin in gleichen Dosen den Jodalkalien ebenbürtig ist.

Dr. **Josef Guszmann** (Heilkunde 1906, No. 12 und Orvosi Hetilap 1907, No. 2) behandelte in der Universitätsklinik für Hautkrankheiten (Professor Dr. Ludwig Nékám) verschiedene Fälle von *Spätsyphilis* mit Sajodin. Quecksilber- oder andere spezifische Behandlung wurden während dieser Zeit unterlassen, um so ein eindeutiges Resultat zu erzielen. Dasselbe war ein sehr befriedigendes; verhältnismäßig *sehr schwere und tiefgehende Läsionen* besserten sich wesentlich und kamen sogar zur Ausheilung. Das Sajodin entspricht also im allgemeinen den Anforderungen, die man an ein gutes Ersatzmittel der Jodalkalien stellen kann. Der Anforderung, im gegebenen Falle ein Mittel zu besitzen, welches den Jodismus viel seltener und in geringerem Grade erzeugt, als die bisher üblichen Jodpräparate, entspricht das Sajodin reichlich. Es ist ein großer Vorzug des Mittels, daß es ohne Beschwerden und ohne Unannehmlichkeiten genommen werden kann, was die Kranken dankbar anerkennen.

Dr. Camillo Reutter (Gyógyászat 1906, No. 39) hält die Wirkung des Sajodins in entsprechenden Gaben (ca. 3 g pro die) für ebenso sicher wie die des Jodkaliums. Selbst bei empfindlichen Patienten wurde niemals auch nur eine Spur von Jodismus beobachtet, ebensowenig anderweitige unangenehme Symptome.

Dr. Fritz Junker (Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 35) prüfte das Sajodin in der medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Heidelberg (Geheimer Hofrat Prof. Dr. Vierordt) bei einigen 50 Patienten. Die Versuche sind recht günstig ausgefallen und zwar *bei sekundärer und tertiärer Syphilis, Arteriosklerose, Bronchialasthma und chronischer Bronchitis, chronischen Gelenkerkrankungen, chronischer Bleiintoxikation und chronischen Erkrankungen des Zentralnervensystems.* Die Dosierung war 1,5—3,0 g pro die, in einzelnen Fällen bis zu 5 g pro die.

Die hochgradige Appetitlosigkeit, die sich früher bei Gebrauch von Jodsalzen bemerkbar gemacht hatte, zeigte sich nach Sajodin niemals. Es schien öfter, als ob der Organismus allmählich durch die mildere Jodmedikation, in Gestalt von Sajodin eine größere Toleranz gegen Jodpräparate überhaupt gewinnen könne. Die Wirkung des Sajodins stand der des Jodkalis in gleicher Dosis nicht nach; nur einmal schien es zu versagen.

Dr. L. Datta (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1906, No. 98) gab in der Universitätsklinik zu Turin (Professor Camillo Bozzolo) über 100 Patienten Sajodin, welches durchweg gute Dienste leistete, besonders bei *Arteriosklerose und Emphysem.* Eine Intoleranz kam niemals vor, selbst dann nicht, wenn in vereinzelten Fällen täglich 6—7 g gegeben wurden.

An Vorversuchen wurde festgestellt, daß Jod im Speichel, bei vollem wie bei leerem Magen, 10—12 Minuten nach Einnahme von 0,3—0,4 g Sajodin eintrat, während Jod im Urin nach 15—20 Minuten erschien. Nach Sistierung der Medikation konnte noch 3—5 Tage später im Harn Jod nachgewiesen werden.

Stabsarzt Dr. Géronne und Medizinalpraktikant E. Marcuse (Therapie der Gegenwart 1906, No. 12) stellten in dem medizinischen poliklinischen Institut der Universität Berlin (Geheimer Medizinalrat Professor Dr. Senator) Untersuchungen über die *Ausscheidungsverhältnisse, Abspaltung des Jodes und die Dauer der Retention* bei Darreichung von Sajodin an.

Nach Einnahme von Sajodin in Oblaten zeigte sich das Jod im Speichel nach Verlauf von 2½ bis 12 Stunden, meist aber 5—6 Stunden nach der Darreichung. Im Urin zeigte es sich im Durchschnitt ebenfalls nach 5—6 Stunden. Nach dem Aussetzen des Präparates war Jod meist noch 2—3 Tage lang im Speichel und Harn nachweisbar, im letzteren noch etwas länger, in einigen wenigen Fällen selbst noch am 4. Tage. Die Menge des dem Körper zugeführten Sajodins scheint hierbei keinen erheblichen Einfluß auszuüben. Im ganzen wurde Sajodin bei über 50 Fällen der verschiedensten Art, bei *Emphysem, Asthma bronchiale, chronischer Bronchitis, Arteriosklerose, Ischias, rheumatischen Affektionen, bei Lues, postsyphilitischen Erkrankungen, bei Tabes, Myelitis* und dergl. angewandt. Trotzdem Sajodin in vielen Fällen lange Zeit hindurch gegeben wurde, trat nicht ein einziges Mal Jodismus auf.

Prof. Dr. Bayet (Bulletin de la Société Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie 1906/07, No. 1) hebt als Vorzug des Sajodins hervor, daß es auch von Patienten vertragen wurde, die gegen Jodkalium intolerant waren. Verf. gab es in der Universitäts-Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Brüssel in 5 Fällen mit außergewöhnlich gutem Erfolge *bei tertiär-syphilitischen Ulzerationen*. Überraschend war auch die Besserung eines *Nasen-Gummas* bei einem Kinde mit kongenitaler Lues. Quecksilberbehandlung wurde erst nach vollständiger Vernarbung der Geschwüre eingeleitet.

Dr. Pizzini (Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1906, pag. 565/66) rühmt von Sajodin, daß es zufolge seiner guten Wirkung ein vorzügliches Ersatzmittel des Jodkaliums ist. Es wird sehr gut vertragen, und sein günstiger Einfluß auf *spätsyphilitische Erscheinungen* ist erwiesen. Ebenso ist man zu der Annahme berechtigt, daß es sich *bei Asthma, chronischen Bronchialaffektionen und Arteriosklerose* als ebenso wirksam erweist wie Jodkali.

Dr. de Amicis (ibidem) bestätigt die günstigen Resultate von Pizzini. Das Sajodin ist ein ausgezeichnetes Mittel, denn es wird gut vertragen, und die hiermit erzielten Resultate sind ganz vorzügliche.

Dr. Melle (ibidem) erzielte mit Sajodin in einem sehr schweren Fall von *tertiärer Lues* die allerbesten Erfolge.

Dr. Angelillo (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1907, 114) verordnet Sajodin in all den Fällen, bei denen eine *Intoleranz gegen Jodalkalien* besteht. Diesen ist es auch in allen übrigen Fällen vorzuziehen wegen seiner bequemen Darreichungsweise, seiner Ungefährlichkeit und seiner guten Wirksamkeit, die insofern noch die der Jodalkalien übertrifft, als es längere Zeit hindurch, ohne Beschwerden hervorzurufen, gegeben werden kann.

Dr. Franz Tauszk (Wiener medizinische Presse 1907, No. 6) stellt sich die Aufgabe, zu untersuchen, wie sich Sajodin gegen *Asthma bronchiale* verhält, besonders da, wo Jodkalium nicht vertragen wurde. Seine Beobachtungen zeigen, daß Sajodin nur geringe Nebenwirkungen besitzt, wodurch dieses für längere Verabreichung besonders geeignet wird. Wenn es gleich den übrigen Jodpräparaten zwar nicht ein absolut sicheres Mittel ist, so besitzt es doch entschieden in der Mehrzahl der Fälle eine sedative und heilende Wirkung, die durch anhaltendes Darreichen von großen Dosen erfolgreich gestaltet werden kann. Trotzdem im Sajodin prozentual weniger Jod enthalten ist als in den Jodalkalien, so ist es ihnen, in gleichen Dosen gegeben, dennoch therapeutisch gleichwertig.

Dr. Mautner (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1907, No. 10) sprach im Klub der Wiener Kinderärzte über Sajodin und erwähnte folgendes: „In unserem Kinderspitale wurde es mit gutem Erfolge bei *Hyperplasie glandularum bronchialium*, in einem Falle von *chronischer Bleilähmung und als Zusatz zu Expektorantien und Diuretizis* gegeben; ohne therapeutischen Effekt war es bei mehreren Kranken mit Meningitis tuberculosa. Niemals wurden Verdauungsstörungen oder Jodismus beobachtet."

Dr. Gruß (Ärztliche Reformzeitung, Wien 1907, No. 15) hat *sekundäre Syphilis* mit Sajodin behandelt und sowohl die leichte Verträglichkeit des Mittels als auch seine gute Wirksamkeit bestätigt gefunden. Mit den Erfolgen bei *Arteriosklerose* nach Verwendung von Sajodin ist Verfasser besonders zufrieden, zumal ja gerade hierbei der Gebrauch sich über eine längere Zeit ausdehnt. Aus diesem Grunde empfiehlt Verfasser das Sajodin als ein sehr gutes Ergänzungsmittel für

Jodkali, wo letzteres schlecht vertragen wird und besonders in solchen Fällen, in denen eine langandauernde Jodkur indiziert ist.

Dr. Siegmund Szabo (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1907, No. 39) hebt aus seiner Praxis, in der er viel Sajodin verordnet, einige eklatante Fälle hervor, bei denen er mit dem Erfolge außerordentlich zufrieden war. Zwei in der Kasuistik genau beschriebene Fälle von Lues beziehen sich auf eine *Gehirnspätsyphilis*, sowie auf einen zweijährigen Knaben mit *kongenitaler Syphilis*. Im ersten Fall wurde mit kleinen Dosen von 1—5 g pro Tag begonnen und der Jodismus vollständig vermieden, weshalb mit größeren Dosen die Kur fortgesetzt werden konnte. Im zweiten Falle nützten gegen die *Plaques* und *Condylomata am anus* die verordneten Sublimatbäder gar nichts, während innerhalb 6 Wochen nach Sajodingebrauch die Erscheinungen zum Schwinden gebracht wurden. Außerdem berichtet Verfasser eingehend über eine 40 jährige Patientin, die, an Asthma bronchiale leidend, täglich 2—3 schwere Anfälle hatte. Schon in der 2. Woche waren die Anfälle seltener und blieben nach Einnahme von 2—3 mal täglich 0,5 g Sajodin in der 5.—6. Woche zwei und drei Tage und Nächte ganz aus.

Prof. Dr. Abderhalden und Dr. Kautzsch (Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1907, Bd. 4) geben einige Resultate wieder aus *Versuchsreihen bei Tieren, die Jodkali resp. Sajodin erhalten hatten.* Sie fanden in den Faezes nie Jodverbindungen; das Sajodin war stets vollständig resorbiert worden, und andere Jodverbindungen waren nicht nachweisbar, weder direkt, noch nach dem Veraschen der Faezes. Die Ausscheidung des Jods erfolgt bei Verabreichung von Sajodin im wesentlichen unzweifelhaft durch den Urin. Bei Verfolgung der Jodausscheidung im Urin ergab sich die interessante Beobachtung, daß sie recht langsam vor sich geht, im Gegensatz zur Jodausscheidung bei Verabreichung von Jodkali. Offenbar wird bei Eingabe von Sajodin per os ein großer Teil zunächst abgelagert und dann ganz allmählich verbrannt.

Dr. O. Porges (Balneologische Zeitung 1907, No. 35) gibt einen Überblick über Nach- und Zwischenkuren, die sich auf

die Erfahrungen in seiner Praxis in Marienbad erstrecken. Diese intermittierenden Kuren erstrecken sich in der Mehrzahl der Fälle auf Konstipation, habituelle Obstipation, Entfettungskuren. Ein weiteres Beispiel bieten jene Fälle von *Arteriosklerose*, bei denen *Kopfschmerzen, Schwindelerscheinungen* usw., die *Gefahr einer Apoplexie* nahelegen. Bei solchen Patienten empfiehlt es sich, die Entlastung des Gefäßsystems intermittierend durchzuführen. „Ich pflege dies in Kombination mit dem Gebrauche von Jod zu tun, dergestalt, daß ich dem Patienten einen Monat z. B. Marienbader Salz verordne, den darauffolgenden Monat Jod, meist in Form von Sajodin, das ich zu diesem Zwecke wärmstens empfehlen kann, während ich den dritten Monat gewöhnlich eine Pause eintreten lasse, um dann denselben Turnus wieder zu beginnen. Auch bei den kongestiven Erscheinungen der Wechseljahre bei Frauen empfiehlt sich dieses Verfahren."

W. Kuttelwascher (Prager medizinische Wochenschrift 1907, No. 42) verordnete Sajodin in 56 Fällen und bestätigt die Erfahrungen früherer Autoren bezüglich der geringen Nebenerscheinungen und der Möglichkeit einer längere Zeit fortgesetzten Jodmedikation. Trotz des geringen Jodgehaltes gegenüber Jodnatrium war der therapeutische Effekt mit diesem gleichwertig. *Bei chronischer Bronchitis* wurde Erleichterung der Expektoration, *bei Lungenemphysem* außerdem Rückgang der Zyanose und besonders auffallende Besserung der *Dyspnoe* erzielt, ebenso auch *bei Herzfehlern* und einem Fall von *Lungentumor*. Bei *Myodegeneratio cordis* trat einigemal günstige Beeinflussung der Pulsbeschaffenheit ein, und Heilung resp. schnelle Besserung *bei chronischer Bleivergiftung und Hirnlues*.

Dr. Otto Anacker (Inaugural-Dissertation, Würzburg 1907) stellte genaue *Untersuchungen* und Selbstversuche *über die Resorption des Sajodins* an. Auf Grund derselben konnte er feststellen, daß es zweckmäßig ist, das Medikament nie auf nüchternen Magen, sondern ½ Stunde nach den Mahlzeiten zu nehmen. In diesem Falle ist die Resorption eine schnellere, und die Ausscheidung dauert sehr lange. Ausgiebige Stärkediät verhindert die Resorption, Alkoholgenuß beschleunigt die Jodausscheidung, schwächt also dessen Wirkung und steigert die Gefahr des Jodismus. Den Beobach-

tungen liegen 67 Fälle zugrunde; schwerere Erscheinungen von Jodismus wurden nie, leichtere 4mal beobachtet. Die Dosierung betrug meist 3mal täglich 1 g, nur bei Lues bis zu 6 g pro die. Interessant ist die mehrfach gemachte Beobachtung, daß in Fällen, in welchen zuerst die Jodalkalien auch in kleinen Gaben schon Jodismus hervorriefen, nach voraufgegangener Sajodindarreichung selbst größere Mengen Jodkali gut vertragen wurden.

Dr. H. Gebb (Medizinische Klinik 1907, No. 41) berichtet aus der Universitäts-Augenklinik zu Würburg (Geheimrat Prof. Dr. C. Heß) über seine Erfahrungen mit Sajodin, das 40 klinischen und 12 ambulanten Patienten gegeben wurde. Alle nahmen das Sajodin gern, es bekam sehr gut, und nicht das geringste Zeichen von Jodismus konnte festgestellt werden. Besondere Aufmerksamkeit wurde der resorbierenden Wirkung des Sajodins zugewandt, und auf Grund der klinischen Erfahrungen kann von einer günstigen Wirkung gesprochen werden, besonders bei *Blutungen in dem Glaskörper nach Trauma*, wo eine merkliche Aufhellung der Trübungen stattfand. Auch bei einem schweren Falle von *Retinitis haemorrhagica* war eine geringe Aufhellung zu verzeichnen. Im allgemeinen wurden 3–4 g pro die, vereinzelt auch bis zu 6 g. gegeben.

Dr. C. Hartmann (Therapeutische Monatshefte 1908, No. 1) empfiehlt Sajodin, auf Grund seiner in der medizinischen Klinik und Poliklinik für Hautkrankheiten zu Halle a. S. gemachten Erfahrungen, gegen *tertiäre Lues* in ihren mannigfachen Formen, gegen die *Erscheinungen der späteren sekundären Periode spez. Kopfschmerzen, gegen arteriosklerotische Gefäßerkrankungen, asthmatische Beschwerden und chronische Bronchitis.* Er steht nicht an, in renitenten Fällen täglich 6 g zu geben, obgleich meist 3 g genügten, da Sajodin denselben therapeutischen Erfolg zeigt wie gleich große Dosen von Jodkali, ohne dabei Jodismus hervorzurufen. Zwecks vollständiger Resorption muß Sajodin nach den Mahlzeiten genommen werden.

G. Basch (Zeitschrift für physiologische Chemie, Band LV, Heft 5, pag. 397). Untersuchungen der *Jodausscheidung nach Sajodinverabreichung beim Pferde* ergaben, daß das Sajodin jedenfalls zum größten Teile resorbiert und im Körper, und

zwar besonders im Knochenmark, im Fettgewebe und der Schilddrüse aufgespeichert wird, um dann allmählich dem Blute wieder zugeführt und nach erfolgter Spaltung als Jodkali im Harn ausgeschieden zu werden. Ein kleiner Teil des Sajodins wird unverändert als Kalziumsalz der Monojodbehensäure mit dem Kot wieder ausgeschieden.

Dr. W. Clausen (Charité-Annalen 31. Jahrgang und Die Heilkunde 1908, No. 1) schreibt in einer Arbeit über Ätiologie und Therapie der *Iritis*, daß er Sajodin für längere Zeit zu 4—6 g pro die gereicht hat. Die Wirkung war die erhoffte, ohne daß jemals die geringsten subjektiven Klagen über Verdauungsstörungen oder andere schädliche Wirkungen laut wurden.

Dr. Julius Fejér (Gy[illegible]gyászat 1908, No. 1), wandte als Spitals-Ordinarius in ausgedehntestem Maße das Sajodin an und zwar bei Erkrankungen *der Gefäß- und Netzhaut*, wie auch *bei fortschreitender Myopie*. Die Verabreichung wird nicht nur dadurch erleichtert, daß es in geschmack- und geruchlosen Tabletten gegeben werden kann und angenehm zu nehmen ist, sondern auch durch jene Haupteigenschaft, daß es die unter dem Sammelnamen „Jodismus" bekannten unangenehmen Begleiterscheinungen nicht verursacht. Die Tagesdosis schwankte zwischen 1—3 g.

Dr. Nicolo la Mensa (Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1908, No. 3) verabreichte im dermatologischen Institut der Universität Palermo (Prof. L. Philippson) *bei tertiärer Syphilis* seinen Patienten Sajodin und sah hiervon bei Läsionen mindestens so gute Wirkung wie nach Jodkalium. In allen Fällen wurde innerhalb eines Monates eine vollständige Heilung der gummösen Ulzerationen, die zum Teil recht häßlicher Natur waren, erzielt. Besonders günstig lautet eine seiner Krankengeschichten, die über *syphilitische Gummageschwüre am Bein, dicke Geschwulst an der Stirn und Komplikation mit unstillbarer Diarrhoe* berichtet. Diesen Erscheinungen wurde durch Sajodin in kurzer Zeit ein Ende gemacht.

Dr. Martin Sugar (Deutsche Medizinal-Zeitung 1908, No. 7): Bei einer durch Wochen oder Monate indizierten Jodmedikation, wie z. B. bei *Otosklerose auf arteriosklerotischer*

Basis ist das Sajodin als ein Fortschritt der Jodtherapie zu bezeichnen. Durch die mildere Jodmedikation scheint der Organismus eine größere Toleranz gegen Jodpräparate gewinnen zu können.

Dr. Alfred Siegfried (Russische Medizinische Rundschau 1908, No. 7) bringt eine Abhandlung über medizinische Neuheiten, spez. über Jodpräparate. Sajodin hat er monatelang in großen Dosen ohne irgendwelche störende Jodismuserscheinungen gegeben. Auffallend schnell und sicher schwanden danach fast in allen Fällen die *quälenden, nächtlichen Kopfschmerzen auf luetischer Basis.*

Hierbei empfiehlt es sich, ebenso wie bei Jodkalibehandlung, zeitweilig mit dem Medikament auszusetzen.

Dr. Oscar Neugebauer (Österreichische Ärzte-Zeitung 1908, No. 8) äußert sich über Sajodin, das er ausschließlich in *Luesfällen* zur Anwendung brachte, teils zur Nachkur allein, teils neben Quecksilber, wie folgt: „Indem sich also Sajodin als ein Medikament erweist, welches sichere Jodwirkung entfaltet, hat es sich als ein Mittel gezeigt, welches die Erscheinungen des Jodismus nur selten hochgradig, öfter schwach oder gar nicht mit sich bringt. Darin liegt also wohl der größte Vorteil des Mittels, und es bedeutet seine Einführung daher eine Verbesserung unserer Jodtherapie."

Dr. E. Schwarz (Prager medizinische Wochenschrift 1908, No. 13) faßt seine über Sajodin gesammelten Erfahrungen dahin zusammen, daß er ihm das völlig gleiche Indikationsgebiet gibt wie dem Jodkali. In der *Syphilistherapie* verwendet er es vor allem bei den späteren, den sogen. *gummösen Erscheinungen* und zwar für sich allein oder kombiniert mit einer Quecksilberkur. Von den Früh-Erscheinungen eignen sich noch *die im Eruptions- und Irritationsstadium auftretenden Kopf- und Knochenschmerzen* für eine interne Sajodinbehandlung. Es bringt schon in verhältnismäßig geringer Dosis die luetischen Symptome zum Schwinden.

Dr. Benassi (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1908, No. 26) berichtet aus der Abteilung für Syphilis und Hautkrankheiten der Universität Bologna über die Wirkung des Sajodins bei Lues. Das Mittel wurde in 50 Fällen angewandt;

in 22 Fällen konnte die Wirkung klinisch genau verfolgt werden. B. kommt zu dem Schluß, daß Sajodin ein vorzüglicher Ersatz des Jodkalis ist; seine Wirkung ist in keiner Beziehung geringer, dagegen die Toleranz gegen ersteres erheblich größer, namentlich auch bei schon bestehenden gastrischen Störungen. Die Resorption erfolgt ziemlich schnell. Erscheinungen von Jodismus erfolgten nie.

Die Dosis beträgt 2—3 g pro die in Pulvern oder Tabletten; die Wirkung ist gleich prompt *bei sekundärer wie bei tertiärer Syphilis*; es wird am besten zugleich mit der Mahlzeit oder bald nachher verabreicht.

Primarius Dr. Bock (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1908, No. 37) berichtet über neuere *Augenheilmittel* und glaubt das Sajodin als wertvolle Bereicherung des Arzneischatzes an erster Stelle anführen zu müssen, da bei guter Wirkung hiernach Magenbeschwerden, Schnupfen und Akne zu den größten Seltenheiten gehören.

Dr. Hans Frankenstein (Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1908, No. 39) berichtet aus der I. medizinischen Abteilung des städtischen Krankenhauses in Nürnberg über 90 Fälle, in denen Sajodin zur Anwendung kam. In der Veröffentlichung wird betont, daß es sich um klinisch gut beobachtetes Material handelt, bei dem die Wirkungsweise durch ausführliche Tabellen verfolgt wurde. Die besten Resultate wurden *bei tertiärer Lues* erzielt, ebenso erwies es sich als recht wirksam in bezug auf die Verflüssigung der zähen Sekrete bei *Bronchialaffektionen*, ferner verminderte es verschiedentlich den Blutdruck *bei Arteriosklerotikern und Emphysematikern* und trug so wesentlich zur Erleichterung der Atmung bei.

Bei verschiedenen anderen Erkrankungen wurde Jodkali in Parallelfällen verordnet, und es zeigte sich, daß das Sajodin trotz seines geringen Jodgehaltes gegenüber dem Jodkali in gleichen Dosen eine fast ebenso intensive Wirkung entfaltete, event. nur etwas länger fortgegeben werden mußte. Es wirkte selbst dann noch gut, wenn Jodkali nicht mehr vertragen wurde.

Ganz frei von Nebenwirkungen ist jedoch das Sajodin nicht, da auch in einigen Fällen Rhinitis, Pharyngitis bez. Konjunktivitis auftraten; jedenfalls ist es aber bei Patienten

mit schwachem Magen dem Jodkali weit überlegen, es erzeugt keinen Brechreiz und wird wegen seiner fast völligen Geschmacklosigkeit stets gern genommen.

Prof. Dr. Winternitz (Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1909, Heft 3) erörtert die Verschiedenartigkeit von Halogenalkalien und den entsprechenden organischen Verbindungen, beispielsweise zwischen Jodkalium, das sich bei *Asthma bronchiale* häufig sehr wirksam erweist, und dem Jodipin resp. Sajodin, die zweifellos noch promptere Wirkung zeigen als jenes. Es gibt Asthmatiker, die in Erkenntnis der prodromalen Symptome einen Anfall durch die entsprechende Dosis Sajodin verhindern oder rasch zu kupieren imstande sind. Wenngleich das Jod erst ungefähr 2 Stunden nach dem Einnehmen des Sajodins im Harn auftritt, so ist der therapeutische Erfolg doch schon lange vorher zu konstatieren. Es darf also wohl mit Recht angenommen werden, daß die Jodfettsäure der Träger der therapeutischen Wirkung ist und als solche schnell in Aktion tritt.

Dr. Richard Fischel (Archiv für Dermatologie 1909, No. 2 u. 3) unterzog eine Anzahl von organischen und anorganischen Jodverbindungen einer *Betrachtung hinsichtlich ihrer quantitativen Jodelimination.* Er stellt konform anderen Autoren die Forderung auf, daß die Jodausscheidung der betreffenden Mittel in der Zeiteinheit nicht zu hoch sein und sich möglichst gleichmäßig während der einzelnen Versuchsperioden hinziehen soll. Jod muß noch lange nach der letzten Darreichung des Medikaments in nachweisbaren Mengen ausgeschieden werden. Autor ist der Ansicht, daß, in welcher Form auch das Jod in dem Arzneimittel gebunden ist, dieses stets als Jodkali zur Wirkung kommt. Die Gefäßwand besorgt die Abspaltung des Jodes in den Geweben, und der Heilerfolg ist dem Jod in statu nascendi zuzuschreiben.

Von Sajodin wurde festgestellt, daß es bei einer Dosis von 1 g in der ersten Stunde nicht nachweisbar ist, erst in der zweiten Stunde ergab der Aschenbefund des Harnes ein positives Resultat.

„Das für Jodalkalien jetzt gebräuchlichste Ersatzmittel, Sajodin, wurde von mir einer Untersuchung unterzogen. Nach meinen eigenen Beobachtungen ist die Ausscheidung des Sajodins nach einer einmaligen Dosis von 1 g in vier Tagen, nach

drei über einen Tag verteilten Dosen von je 1 g in sechs Tagen beendet."

Aus den Untersuchungen von Fischel geht hervor, daß das Jodkalium am raschesten resorbiert, aber auch am raschesten ausgeschieden wird, während das Jod der organischen Verbindung etwas langsamer in den Kreislauf gelangt, dafür aber auch länger im Organismus verweilt.

Sajodin besitzt zwar einen kleineren Jodgehalt, 24% gegen 76,5% beim Jodkalium und 84,6% beim Jodnatrium, und die Jod-Ausscheidungsquote des Sajodins ist eine relativ geringere als die der Jodalkalien, trotzdem aber steht die Wirksamkeit des Präparates nach ernsten klinischen Publikationen außer Zweifel. Man muß sich deshalb die Frage vorlegen, ob nicht das Recht auf Seite derjenigen ist, die unsere bisherigen Joddosen für viel zu groß ansehen und mit kleineren Dosen ihr Auskommen finden. Die *Gleichmäßigkeit der Jodausscheidung nach Sajodin* fiel im Vergleich zu Jodkali zugunsten des ersteren aus. Auch im Vergleich zu anderen Jodverbindungen bot Sajodin bezüglich der proportionalen Ausscheidung die günstigsten Verhältnisse dar, ein gleichmäßig langsamer Anstieg und gleichmäßig langsames Abklingen. „Bei Betrachtung der *Ausscheidungsresultate* des Sajodinversuches ergibt sich die Frage, wo denn eigentlich der Rest des nicht zur Ausscheidung gelangenden Jods im Organismus verweilt. Der jodhaltige Speichel wird wieder verschluckt, kann also nicht mitzählen, die im Nasenschleim enthaltene Menge ist sehr gering, die mit den Faezes ausgeschiedene ebenfalls außerordentlich klein. Über die Wandlungen des Sajodins im Organismus ist nur bekannt, daß es als solches resorbiert wird; denn Magenpankreassaft und Steapsin bringen keine Zersetzung des Medikamentes hervor. Es muß mit großer Wahrscheinlichkeit eine *Depotbildung* dieser Kalkseife im Organismus angenommen werden."

Dr. Flavio Marcantoni (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1909, No. 22) sah sich durch den von allen bisherigen Jodpräparaten erzeugten *Jodismus* veranlaßt, an der medizinischen Klinik zu Pisa (Prof. Queirolo) Versuche mit Sajodin vorzunehmen. Er veröffentlicht seine in 25 Fällen gesammelten Erfahrungen und führt folgendes aus. „Die Jodreaktion trat zwischen 2 und 4 Stunden nach dem Einnehmen ein und dauerte 18—29 Stunden, also viel längere Zeit als bei Dar-

reichung von Jodalkalien. Die Gewichtszunahme der Kranken war in vielen Fällen eine beträchtliche. Bei den Blutdruckmessungen stellte sich stets eine Herabsetzung desselben heraus. Während bei anderen Jodkuren wegen Nebenwirkungen (meistens Verdauungsbeschwerden) oft Unterbrechungen eintreten mußten, geschah dies niemals beim Sajodin, obwohl es in großen Dosen und lange Zeit hindurch genommen wurde. Es ließ sich wegen seiner Geruch- und Geschmacklosigkeit sehr gut nehmen, Jodismus war nur in einem einzigen Falle zu konstatieren, jedoch trat er in viel schwächerem Maße auf, als es vorher nach Darreichung von Kal. und Natr. jodatum der Fall gewesen war." Dieses fast vollkommene Ausbleiben von Jodismus führt Verfasser auf die *langsame Aufnahme und protrahierte Wiederausscheidung* aus dem Körper zurück, die gute Bekömmlichkeit für den Magen darauf, daß Sajodin erst im Darm resorbiert wird.

Prof. Dr. W. Scholtz (Therapeutische Rundschau 1909, No. 13) bringt eine Arbeit über einige neue dermatologische Heilmittel, unter denen auch Sajodin eine kurze Besprechung erfährt: „Es besitzt eigentlich keine der unangenehmen Eigenschaften des Jodkali; stärkere Erscheinungen von Jodismus und Jodschnupfen macht es fast nie, Jodakne ruft es nur sehr selten hervor und vom Magen wird es in Dosen von 4—8 Tabletten à 0,5 g fast ausnahmslos glänzend vertragen". Wenngleich seine Wirkung nicht ganz so prompt ist wie bei Jodkali, so ist sie gegenüber *tertiären luetischen Erscheinungen* doch eine gute. Ein Bedürfnis nach anderen Jodkali-Ersatzpräparaten dürfte jedenfalls nicht vorliegen, wie sich ja auch die übrigen nur mild wirkenden Präparate nicht einzubürgern vermochten.

Literaturauszug über Sajodin.

Fischer und **v. Mering**, Über eine neue Klasse von jodhaltigen Mitteln. Medizinische Klinik 1906, No. 7.

Roscher, Praktische Erfahrungen mit Sajodin. Medizinische Klinik 1906, No. 7.

Mayer, Über das Sajodin. Dermatologische Zeitschrift 1906, Heft 1.

Eschbaum, Notiz über das Sajodin. Medizinische Klinik 1906, No. 18.

Cramer, Über das neue Jodpräparat Sajodin. Zeitschrift für Krankenpflege 1906, April- und Juliheft.

Dejace, Sajodine. Le Scalpel 1906, No. 48.

Habicht, Sajodin ein neues Jodpräparat. Przeglad Lekarski 1906, No. 14.

Gram und Boeck, Sajodin. Pharmacia (Christiania) 1906, No. 11.

Koch, Über die therapeutische Verwendbarkeit des Sajodin. Therapie der Gegenwart 1906, Heft 6.

Lubliński, Über das Sajodin. Therapeutische Monatshefte 1906, Heft 6.

Junker, Über das Jodpräparat Sajodin. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 35.

Datta, Sajodin. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1906, No. 98.

Tausck, Die Behandlung des Asthma bronchiale mittels Jodpräparate, mit besonderer Berücksichtigung des Sajodin. Budapesti Orvosi Ujság 1906, No. 46 und Wiener medizinische Presse 1907, No. 6.

Géronne und Marcuse, Über die therapeutische Anwendung des Sajodin und seine Ausscheidungsverhältnisse. Therapie der Gegenwart 1906, Heft 12.

Hager, Über den therapeutischen Wert neuerer Jodpräparate im Vergleich zu den alten Jodalkalien. Die Heilkunde 1906, Heft 8.

Guszman, Über den Wert des Sajodins in der Syphilistherapie. Die Heilkunde 1906, Heft 12 und Orvosi Hetilap 1907, No. 2.

Zernik, Über Sajodin. Apotheker-Zeitung 1906, No. 101.

Reutter, Neue Ersatzmittel des Jodkalium. Gyogyászat 1906, No. 39.

Pizzini, de Amicis, Melle, La Sajodina (nuovo preparato jodico) contro alcune manifestazioni di sifilide tardiva. Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1906, fasc. V, foglio 565.

Bayet, Action thérapeutique de la Sajodine. Bulletin de la Société Belge de Dermatologie et de Syphiligraphie 1906/07, No. 1.

Sußmann, Jodismus nach Sajodin. Therapie der Gegenwart 1907, Heft 3.

Valobra, La Sajodina. La Rassegna di Terapia, Gennaio 1907.

Joseph, Die allgemeine Therapie der Geschlechtskrankheiten. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 26.

Mautner, Über die Anwendung des Sajodins in der Kinderpraxis. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1907, No. 30.

Annecker, Über Sajodin. Inaugural-Dissertation, Würzburg 1907.

Gruß, Sajodin. Ärztliche Reform-Zeitung 1907, No. 15.

Szabo, Über praktische Erfolge mit Sajodin. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1907, No. 39.

Gebb, Erfahrungen über Sajodin. Medizinische Klinik 1907, No. 41.

Kuttelwascher, Erfahrungen mit Sajodin. Prager medizinische Wochenschrift 1907, No. 42.

v. Zeißl, Über Behandlung der Spätformen der Syphilis. Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 21.

Fejér, Mitteilungen aus der Augenheilkunde. Gyogyászat 1907, No. 36.

Claussen, Ätiologie und Therapie der Iritis. Charité-Annalen 1907, 31. Jahrg.

Baumgärtner, Die moderne Behandlung der Arteriosklerose. Die Heilkunde 1907, Heft 5.

Sugar, Über interne Behandlung des chronischen Mittelohrkatarrhs. Archiv für Ohrenheilkunde 73, S. 4.

Abderhalden und Kautzsch, Vergleichende Untersuchung über die

Ausscheidung von Jod bei Verabreichung von Jodkali und Sajodin. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1907, IV, 3.

Angelillo, Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1907, 114.

Porges. Über Nach- und Zwischenkuren. Balneologische Zeitung 1907, No. 35.

Hartmann, Zur Jod- und Sajodin-Therapie. Inaugural-Dissertation, Halle a. S. 1908 und Therapeutische Monatshefte 1908, Heft 1.

Bachem, Sajodin (Sammelreferat). Therapeutische Rundschau 1908, No. 5.

Neugebauer, Über Sajodin. Österreichische Ärzte-Zeitung 1908, No. 8.

Basch, Über das Verhalten des Sajodins im Organismus. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 1908, Band 55, Heft 5.

Schwarz, Das neue Jodpräparat Sajodin. Prager medizinische Wochenschrift 1908, No. 13.

[illegible], Die Wirkung des Sajodins bei Lues. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1908, No. 26.

Siegfried, Über moderne Jodpräparate bei Lues. Russische medizinische Rundschau 1908, Heft 7.

Bock, Über neuere Augenheilmittel. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1908, No. 37.

La Mensa, Appunti su alcuni risultati ottenuti coll'uso della Saiodina nella sifilide terziaria. Giornale Italiano delle Malattie Veneree e della Pelle 1908, Fasc. III.

Frankenstein, Über Sajodin. Klinisch-therapeutische Wochenschrift 1908, No. 39.

Scholtz, Über einige neue dermatologische Heilmittel. Therapeutische Rundschau 1909, No. 13.

Arany, Beiträge zur Pathogenese, Einteilung und Therapie der Gicht. Zeitschrift für physikalische und diätetische Therapie 1909, Heft 2.

Winternitz, Diskussion zum Vortrage Schlockow: Einige Versuche über den Halogenstoffwechsel bei Bromkali- und Sabromindarreichung. Berichte der Deutschen Pharmazeutischen Gesellschaft 1909, Heft 1.

Marcantoni, Über die Wirkung des Sajodins. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1909, No. 22.

Fischel, Die Jodtherapie in ihren Beziehungen zur quantitativen Jodausscheidung. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1909, Heft 2 u. 3.

Suprareninum

(Die wirksame Substanz der Nebennieren)

$(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CHOH \cdot CH_2 \cdot NH(CH_3)$

Seitdem Oliver und Schäfer im Jahre 1894 die mächtige blutdrucksteigernde Wirkung des Nebennierenextraktes erkannt hatten, wurden die Versuche, das wirksame Prinzip aus den Extrakten zu isolieren, viele Jahre vergeblich fortgesetzt, bis es schließlich gelungen ist, einen chemisch gut charakterisierten Körper darzustellen, der die therapeutisch wertvollen Eigenschaften des Extraktes in höchstem Maße besitzt. Die chemisch reine, wirksame Substanz bringen wir unter dem Namen „Suprarenin" als Suprareninum hydrochloricum in sterilen gebrauchsfertigen Lösungen von 1:1000 physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl) in den Handel, da erfahrungsgemäß stärkere Konzentrationen in der Therapie keine Anwendung finden.

Darstellung. Suprarenin wird gewonnen aus den Nebennieren des Rindes, indem dieselben mit Wasser oder ganz verdünnten Säuren ausgelaugt werden. Dieser Extrakt wird eingeengt, und die daraus erhaltene wirksame Substanz der Nebennieren durch Umkristallisation gereinigt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Grauweißes, kristallinisches Pulver, fast unlöslich in Wasser, Weingeist und Äther. Schmelzpunkt 210—212°.

Identitätsreaktionen. Löst man eine Spur Suprarenin mit Hilfe von verdünnter Salzsäure in Wasser, so wird die Lösung durch Eisenchloridlösung schön smaragdgrün gefärbt; auf Zusatz von Ammoniak schlägt die Farbe in karminrot um. — Mit Oxalsäure gelingt es nicht, aus der Base ein luftbeständiges, kristallisierendes Salz darzustellen.

Prüfung. Suprarenin soll sich vollständig klar in verdünnter Säure und in verdünnter Natronlauge lösen.

Eine Lösung von Suprarenin in alkoholischer Oxalsäurelösung soll auch bei längerem Stehen klar bleiben.

Auf Platinblech verbrannt soll Suprarenin keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Suprarenin ist das stärkste Hämostatikum und Adstringens der Gegenwart. Es erhöht bei intravenöser Einführung schon in Dosen von $^{1}/_{50}$ mg beim Kaninchen den Blutdruck auf das Doppelte. Dieser Effekt beruht z. T. auf Verstärkung der Herzarbeit, noch mehr aber auf der Kontraktion der kleinsten Arterien im ganzen Körper. Die Einwirkung auf diese tritt selbst dann noch ein, wenn sie durch Chloral gelähmt sind. Wird nun das Suprarenin nicht in den Kreislauf gebracht, sondern lokal angewendet, etwa auf eine Schleimhaut gepinselt, so ist auch die Einwirkung auf die Arterien nur eine lokale; es bildet sich an Ort und Stelle eine Anämie resp. Ischämie aus. Von dieser örtlich beschränkten Anämisierung ist therapeutisch in weitem Umfange Gebrauch gemacht worden. — In vorsichtiger Weise angewendet, ist Suprarenin trotz seiner enormen Wirksamkeit unschädlich.

Indikationen. Das Hauptgebiet für die Anwendung des Suprarenins geben natürlich die Chirurgie und die mit ihr verwandten Zweige der ärztlichen Praxis ab.

In der Chirurgie wird es erstens zur Blutstillung bei parenchymatösen Blutungen, denen man sonst schlecht beikommen kann, benutzt. Weit ausgedehnter aber ist seine Verwendung in der kleinen und auch in der großen Chirurgie in Verbindung mit einem Lokalanästhetikum (H. Braun). Selbst ganz wenige Tropfen Suprarenin, einer Kokain- oder Novocainlösung zugesetzt, genügen schon, um die anästhesierende Potenz der genannten Substanzen sehr erheblich zu verstärken. Gleichzeitig wird durch den geringen Supreninzusatz die Giftigkeit des verwendeten Lokalanästhetikums in hohem Maße vermindert. Diese günstige Wirkung des Suprarenins ist sowohl für die eigentliche Infiltrationsanästhesie, als auch für die Leitungsanästhesie und die zirkuläre Anästhesierung nach Hackenbruch-Braun festgestellt worden. Geradezu unentbehrlich ist aber das Suprarenin für die Rückenmarksanästhesie nach Bier. Durch die gleichzeitige Einbringung von Suprarenin und dem betreffenden Anästhetikum in den Duralsack ist diese Methode überhaupt erst, wie Bier selbst betont, zu einer praktisch brauchbaren geworden.

In der Oto-, Rhino- und Laryngologie ist es bei den verschiedensten Affektionen und operativen Eingriffen nahezu unentbehrlich geworden, so bei Tubenkatarrh und blutenden

Mittelohrpolypen. Zu diagnostischen Zwecken wird es bei Schwellungen im Ohr und in der Nasenhöhle gebraucht, um die tieferen Teile, besonders die Ausführungsgänge der Nebenhöhlen, leichter zugänglich zu machen. Die meisten Operationen in der Nase können unter Supraremeninanwendung fast ganz ohne Blutverlust ausgeführt werden. Anhaltendes Nasenbluten kommt nach Einpinselung mit Suprareninlösung fast sofort zum Stehen. Ebenso werden Schwellung und Rötung der Larynx-Schleimhaut durch Pinselung mit Suprareninlösungen beseitigt.

In der Augenheilkunde wird es bei Konjunktivitiden verwendet; 1 Tropfen der 1‰igen Lösung genügt schon, um eine stark gerötete, entzündete Konjunktiva blutleer zu machen, und dadurch wird, abgesehen von der subjektiven Erleichterung, die der Patient empfindet, eine Anästhesierung ermöglicht, die vorher bei dem Blutreichtum der entzündeten Schleimhaut nicht zu erzielen war. Denn jetzt kann das Anästhetikum lange genug einwirken, ohne durch die Zirkulation entfernt zu werden. In gleicher Weise ist es zur Unterstützung anderer in der Ophthalmiatrik verwendeten Mittel empfohlen worden.

In der Gynäkologie wird Suprarenin häufig gebraucht bei Blutungen verschiedener Genese (post partum, Endometritis haemorrhagica, Fibrome usw.); ebenso bei blutenden Affektionen der Blase und Urethra. Auch bei Operationen an diesen Organen, z. B. Kollikuluskaustik, ist es mit Erfolg verwendet worden.

In der inneren Medizin hat sich Suprarenin als nützlich bewährt bei profusen Blutungen aus Magen, Darm und Lunge, bei Morbus maculosus Werlhofi und Osteomalazie. – Beim Heufieber bringt es, mit Novocain in den Konjunktivalsack geträufelt, fast sofortige Linderung der Beschwerden.

Außer in den oben angegebenen Disziplinen findet das Suprarenin in letzter Zeit eine bedeutsame Anwendung bei schweren Herz- und Gefäßkollapsen, die auf die sonst gebräuchlichen Analeptika nicht mehr reagieren. Selbst in Fällen von schwerster Kreislaufstörung bei septischer Pneumonie und bei Diphtherie vermochten intravenöse Suprarenininjektionen direkt lebensrettend zu wirken.

Dosierung. Für die Infiltrationsanästhesie werden nur sehr verdünnte Lösungen (3–15 Tropfen Suprareninlösung 1:1000 auf 50 bis 200 ccm Injektionsflüssigkeit) genommen;

etwas stärkere Konzentrationen, etwa 6—10 Tropfen auf 5—10 ccm Injektionsflüssigkeit, werden zur Leitungsanästhesie verwandt. Die gesamte, in dieser verdünnten Form auf einmal verbrauchte Menge soll 0,5 mg Suprarenin = ½ ccm der Suprareninlösung 1:1000 nicht übersteigen.

Wird Suprarenin subkutan oder intravenös angewendet, so empfiehlt es sich stets, das zur Verwendung kommende Quantum (0,2 ccm und mehr) der Originallösung (1:1000) noch weiter zu verdünnen und nicht konzentriert zu injizieren. Am besten wird die Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung unmittelbar vor dem Gebrauch hergestellt. —

In der Medullaranästhesie werden am besten die Novocain- oder Kokain-Suprarenintabletten, welche das Suprarenin in löslicher Form enthalten, benutzt.

Für die Oto-Rhino-Laryngologie werden je nach dem Grade der Schleimhautschwellung Lösungen von 1:1000 bis 1:5000 und 1:10000 angewandt.

Bei der Behandlung des Auges genügt es, einige Tropfen der Lösung 1:5000 bis 1:10000 in den Konjunktivalsack zu bringen, um Anämie zu erzeugen.

Zu Spülungen in der Blase ist die Verdünnung 1:10000 zu nehmen, die auch für gynäkologische Zwecke meist ausreicht.

Auch zur innerlichen Darreichung wird das Suprarenin zweckmäßig in stark verdünnter Form gegeben, trotzdem hier die zulässige Dosis viel höher liegt als bei der subkutanen Injektion. Bei Magen- und Darmblutungen empfiehlt es sich, 20—30 Tropfen der Suprareninlösung 1:1000 zu geben. Innerhalb von 24 Stunden sind von dieser Lösung bis zu 3 ccm verabreicht und anstandslos vertragen worden.

Suprarenin befindet sich in folgenden Formen im Handel:

1. Suprareninum basicum cryst. puriss.
   Die chemisch reine, blutdrucksteigernde Substanz der Nebenniere. Sie ist als solche unlöslich in Wasser.
   Röhrchen zu 0,05 g.

2. Solutio Suprarenini hydrochlorici 1:1000.
   Sterile, gebrauchsfertige Lösung, hergestellt mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9% Na Cl), welche zur besseren Haltbarkeit noch 0,6‰ Thymol enthält. Gehalt an Suprareninum cryst. puriss. 1‰.

Fläschchen zu 5, 10 und 25 ccm.

3. Solutio Suprarenini hydrochlorici 1:1000 in Ampullen à 1 ccm.
   Kartons mit 12 Stück.
4. Suprareninum boricum
   Geeignet zur Herstellung kleiner Mengen frischer Lösungen. Zur Herstellung einer 1‰igen Lösung sind auf 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung 0,065 g Suprareninum boricum (entsprechend 0,05 g Suprarenin. basic.) zu nehmen.
   Röhrchen zu 0,065 g.

Die Verdünnungen der 1‰igen Suprareninlösungen sollen mit sterilisierter physiologischer Kochsalzlösung (0,9% Na Cl) hergestellt werden.

Die Lösungen des Suprarenins vertragen Zusätze von Kokain, Novocain, Atropin, Eserin, Zincum sulfuric., ohne sich zu zersetzen.

Rezepte. Siehe unter Suprareninum syntheticum, pag. 564 ff.

Klinisches.

I. Experimentelles und Allgemein-Klinisches über Suprarenin.

Dr. Alfred Dönitz (Münchener medizinische Wochenschrift No. 93, 1903) untersuchte den *Einfluß von Nebennierenextrakt auf die Giftigkeit des Kokains bei subduraler Einspritzung*. Er fand folgendes: Injiziert man Katzen 0,5 mg des Nebennierenextraktes und spritzt nach 6 Min. Kokain nach, so vertragen die Tiere das Fünffache der sonst tödlichen Dosis; spritzt man das Nebennierenpräparat und Kokain zusammen ein, so ist die Giftigkeit des letzteren noch auf ein Drittel vermindert. Suprarenin setzt aber nicht nur die Giftigkeit des Kokains herab, sondern erhöht auch andererseits dessen anästhesierende Potenz.

Dr. Benno Müller (Münchener medizinische Wochenschrift No. 5 und 6, 1904) hat sehr zahlreiche Versuche an den verschiedensten Organen bei Tieren angestellt, um zu erfor-

sehen, wie weit die durch Suprarenin erzielte Anämie für chirurgische Zwecke nutzbar gemacht werden kann. Besonders interessant sind seine *Versuche an der Leber*, die ja bekanntlich wegen ihres außerordentlich großen Blutreichtums operativen Eingriffen bisher fast gar nicht zugänglich war. Müller hat nun unter Supracreninanämie eine Reihe von *Resektionen* (z. B. ganzer Leberlappen) *und Exstirpationen von Stücken aus der Leber und der Gallenblase* ausgeführt. Er fand, daß dann das Parenchym nicht blutet, und daß die blutenden größeren Gefäße leicht zu unterbinden sind. An Verblutung ist ihm keins seiner Tiere zugrunde gegangen. Auch bei den ebenfalls sehr blutreichen *Nieren* erwies sich die vorherige Injektion von Suprarenin als von hohem Werte für die Erzielung einer möglichst geringen Blutung. Ferner hat er durch *Supraremininjektionen, direkt ins Herz*, ein durch Chloroform gelähmtes Herz wieder zum Schlagen gebracht. Seine Gesamtergebnisse faßt Müller in folgenden Leitsätzen zusammen:

1. Das Suprarenin hat eine stark gefäßverengende Wirkung.

2. Das Suprarenin in einer Lösung von 1:1000 und 1:2000 bewirkt momentan Anämisierung in sämtlichen Geweben; es wird zur Anämisierung von parenchymatösen Organen (besonders Leber und Niere) in der Konzentration von 1:1000 bis 1:2000 verwendet; für die Anämisierung von Haut-, Fett- und Muskelgewebe verwendet man am besten Lösungen von 1:5000 und 1:10000; hierbei tritt die Blutleere innerhalb von 2 Minuten ein.

3. Man darf von einer Lösung von 1:1000 bis zu 10 ccm auf einen erwachsenen Menschen ohne Furcht vor Vergiftungserscheinungen verwenden. (Diese von Müller angegebene Dosis, welche 0,01 g (!) Suprarenin entspricht, wird wohl von den meisten Chirurgen als bedeutend zu hoch angesehen.)

4. Das Suprarenin hat in den genannten Konzentrationen keinen schädlichen Einfluß auf die lebende Zelle.

5. Das Suprarenin läßt sich durch Kochen sterilisieren; in dünneren Lösungen zersetzt es sich leicht bei langem Stehen, deshalb empfiehlt es sich, nur frisch bereitete Verdünnungen zu benutzen.

6. Das Suprarenin besitzt in einer Lösung von 1:10000 und 1:20000 eine die Herztätigkeit anregende Wirkung bei Injektion in den Herzmuskel selbst.

7. Das Suprarenin ist bei allen Operationen anzuwenden, bei denen es darauf ankommt, möglichst Blut zu sparen, also bei schwachen, alten, herzkranken Menschen usw.

8. Das Suprarenin ist vor allem wertvoll bei Operationen an parenchymatösen Organen (Leber, Niere usw.).

9. Das Suprarenin wird am besten in die Gewebe injiziert.

10. Es bewirkt in allen Geweben einen vollkommenen Verschluß aller Kapillaren, kleineren Arterien und Venen. An größeren Gefäßen bewirkt es nur Verkleinerung des Lumens.

11. Man erkennt die SupDas Suprareninwirkung an der gelben Verfärbung der Gefäße.

12. Die Suprareninwirkung hält bis zu mehreren Stunden an.

13. Eine Nachblutung ist bei Suprarenin nicht zu befürchten.

14. Suprarenin ist genau dosierbar und nicht teuer.

15. Die Injektionen sind schmerzlos und leicht mit lokaler Anästhesie zu verbinden.

16. Zur Injektion wird am besten eine Spritze von 5 ccm Inhalt mit sehr langer dünner Nadel verwendet.

Prof. H. Braun (Berliner Klinik Heft 187, S. 11, 1904) hat zuerst die *Dosierung des Suprarenins bei subkutaner Anwendung* in exakten Versuchen an sich selbst probiert. Beim Injizieren der Lösung 1 : 1000 spürte er schon bei 0,5 ccm = 0,5 mg Suprarenin starke Allgemeinerscheinungen, Oppressionsgefühl auf der Brust, Herzklopfen, Pulsbeschleunigung usw.; diese Erscheinungen gingen nach 1½ Minuten wieder zurück. Verdünnte er die Suprareninlösung auf das Zehnfache, so konnte er sich 1 mg Suprarenin einspritzen, ohne Vergiftungserscheinungen zu bemerken. Auf Grund seiner Versuche kommt er zu dem Resultat, daß die subkutane Injektion der 1‰igen Suprareninlösung unzulässig sei; sie müsse mindestens auf das Zehnfache verdünnt werden. Als höchste Gesamtdosis bezeichnet Braun 0,5 mg = 15 Tropfen der 1‰igen Lösung (1 ccm zu 30 Tropfen gerechnet), doch darf man diese nur in noch weit größerer Verdünnung, z. B. als Zusatz zu 50 bis 200 ccm verdünnter Kokainlösung, verwenden. In den meisten Fällen genügen 3 Tropfen, die man dem voraussichtlich zu injizierenden Quantum, wie groß dies auch sein mag, zusetzt.

Dr. A. Läwen (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie S. 163, 1904) hat experimentelle Untersuchungen darüber angestellt, welche von den als Lokalanästhetika empfohlenen Mitteln

bei der Kombination mit Suprarenin die Wirkung dieses Präparates beeinflussen. Seine Resultate sind folgende: Bei gleichzeitiger Anwendung von Kokain und Suprarenin kommt die volle Gefäßwirkung des Suprarenins zur Geltung. Durch Eukain wird die Supracreninwirkung abgeschwächt; bei Verwendung von Tropakokain wird die Suprareninwirkung fast ganz aufgehoben.

Dr. Joseph Winter trug in der Wiener Gesellschaft der Ärzte (Ref.: Wiener klinische Wochenschrift No. 20, 1905) über *Versuche* vor, die er *bezüglich des Antagonismus der Suprarenin- und der Chloroformwirkung auf das Säugetierherz* angestellt hat. Die Versuche wurden an den nach Langendorff präparierten Herzen frisch getöteter Katzen vorgenommen. Diese Herzen schlagen bekanntlich in Ringerscher Nährsalzlösung tagelang in gutem Rhythmus weiter. Durchströmt man sie aber auch nur 1 Minute lang mit $1\frac{1}{2}$‰iger Chloroformlösung, so werden sie zum Stillstand gebracht, und die rhythmische Kontraktion kann auch durch fortgesetzte Durchspülung mit Nährsalzlösung nicht wieder hergestellt werden. Setzt man aber der Nährsalzlösung Suprarenin zu, so wird die Chloroformschädigung sehr bald überwunden. Ja, selbst die sechsfach tödliche Dosis von Chloroform kann noch durch Suprarenin paralysiert werden. Auch am intakten Tiere war die exzitierende Wirkung des Suprarenins auf das durch Chloroform getötete Herz nachweisbar. Bei einer Katze wurde durch rasche Chloroformeinblasung Herz und Atmung zum Stillstand gebracht; Herzmassage war fruchtlos — Injektion von Suprarenin in den Herzmuskel brachte diesen sofort wieder zu rhythmischen Kontraktionen. Es ist dem Vortragenden sogar gelungen, ein durch Chloroform getötetes Herz noch 32 Minuten nach dem Stillstande durch direkte Suprarenininjektionen wieder zum Schlagen zu bringen. Auf Grund seiner Versuche empfiehlt Winter in anscheinend sonst verlorenen Fällen von *Herzkollaps bei Chloroformierung* direkte Injektionen von Suprarenin in das linke Herz.

Prof. Dr. H. Braun (Deutsche medizinische Wochenschrift No. 42, 1905) weist nach, daß auch Stovain die Suprareninwirkung sehr erheblich beeinträchtigt. Die von dem Stovain infolge seiner Reizwirkung hervorgerufene Hyperämie läßt die Suprareninanämie fast gar nicht aufkommen. Dagegen

hat Novocain die Eigenschaft, die anämisierende Kraft des Suprarenins nicht nur nicht zu schädigen, sondern im Gegenteil noch zu steigern. Diese Tatsache ist sowohl im Tierexperiment, als auch durch klinische Versuche festgestellt worden.

F. Riedl (Wiener klinische Wochenschrift 1907 No. 48) hat die Beobachtung gemacht, daß *Warzen* unter Einspritzung von 5—10%ig weiter verdünnter, jeweils frisch hergestellter Suprareninlösung rasch zur Abheilung kommen. Die Einspritzungen werden kutan unter die Warze gemacht, so daß sich eine Quaddel bildet, und zwar anfangs jeden 2.—3. Tag, später seltener. Im allgemeinen genügten für mäßig große, alleinstehende Warzen 4—8 gut gelungene Einspritzungen, doch war es bei größeren und zahlreicheren Warzen oft nötig, selbst bis gegen 20 Einspritzungen vorzunehmen. Nach der Einspritzung war das betreffende Gebiet erst blaß, nach ½—1 Stunde rötete sich die Stelle, um längere Zeit, 1—2 Tage, rot zu bleiben. Die Warze verflachte sich und schilferte langsam unter Zurücklassung einer flachen Narbe ab.

Dr. Ferdinand Winkler (Monatshefte für praktische Dermatologie 1908 No. 3) ließ *Suprareninlösung auf die unversehrte Haut* mittels getränkten Wattebausches 10 Minuten lang einwirken und erzielte einen weißen anämischen Fleck, der erst nach 30 bis 40 Minuten verschwand. Es ist also möglich, auf diese Weise kleine Bezirke ebenso, jedoch länger, zu anämisieren, als wie durch Glasdruck. Autor hält diese Methode *für die Diagnostik* für wertvoll, beispielsweise auch zur nachfolgenden Behandlung von *Lupusknötchen.*

II. Suprarenin in der Chirurgie, Lokal- und Medullaranästhesie.

Aus der fast unübersehbar gewordenen Literatur können wir hier nur einen Teil der Referate bringen:

Prof. Dr. H. Braun (Berliner Klinik, Heft 187, Januar 1905 und Handbuch der Lokalanästhesie, Leipzig, pag. 142 ff., 1905), hat als erster die große Bedeutung, die das *Suprarenin für die Lokalanästhesie* besitzt, experimentell genau erforscht. Er stellte fest, daß das Suprarenin in doppelter Weise die Lokalanästhesie günstig beeinflußt. Erstens bewirkt es eine Verschlechterung der Resorption der lokalanästhesierenden Mittel,

die ja alle mehr oder minder toxisch wirken, und vermindert dadurch ihre Giftigkeit; zweitens verstärkt es, ebenfalls weil die Resorption verzögert wird, deren lokale Wirkung, die Lähmung der sensiblen peripheren Apparate, so daß dünne Lösungen von Anästhetizis mit Suprareninzusatz häufig stärker wirken, als stärkere ohne einen solchen. Er konstatierte, zuerst in Selbstversuchen, daß Suprareninlösungen schon in der Konzentration von 1 : 1 000 000 die Gewebe blutleer machen, die mit ihnen nach Schleichscher Methode infiltriert worden sind. Es fehlt bei der Durchtrennung solcher Gewebe jede parenchymatöse Blutung; Arterien und Venen mittleren Kalibers bluten schwächer als sonst. Suprareninlösungen von stärkerer Konzentration vermögen selbst größere Arterien bis zum Verschwinden ihres Lumens zur Kontraktion zu bringen. Man kann daher mittels Suprarenin eine Blutleere umschriebener Gewebsbezirke erzeugen, die derjenigen bei der Esmarchschen Konstriktion nicht nachsteht. In bezug auf die Dosierung von Suprarenin hat Braun folgendes festgestellt. Die subkutane Injektion der unverdünnten Lösung (1 : 1000) ist als zu gefährlich zu vermeiden, die Lösung soll stets auf das Zehnfache verdünnt werden. Die Einzeldosis von $^1/_2$ mg Suprarenin = $^1/_2$ ccm der Suprareninlösung (1 : 1000) ist als die höchst zulässige zu bezeichnen, doch soll auch diese nur in größerer Verdünnung als Zusatz zu 50 bis 200 ccm verdünnter Novocain- oder Kokainlösung Anwendung finden. In den meisten Fällen der kleinen Chirurgie genügen 3 – 5 Tropfen Suprareninlösung (1 : 1000), die zu dem zu injizierenden Quantum der Novocain- oder Kokainlösung, wie groß es auch sei, hinzugefügt werden. Die Gefahr der Nachblutungen nach dem Abklingen der Suprareninwirkung ist ebenfalls gering, wenn man nur solche verdünnte Suprareninlösungen injiziert. Die beobachteten Nachblutungen sind durch Verwendung zu starker Konzentrationen entstanden. Diese bringen nämlich, wie erwähnt, auch Gefäße von stärkerem Kaliber zur vollständigen Kontraktion, so daß sie bei der Versorgung der Wunde übersehen und nicht unterbunden werden. Mit dem Nachlassen der Kontraktion fangen diese Gefäße natürlich wieder an zu bluten. (Siehe auch die unter Suprareninum syntheticum eingereihte Arbeit pag. 571.)

Dr. Hildebrandt (Berliner klinische Wochenschrift No. 18, 1905) schreibt aus der Kgl. Charité in Berlin in einem zusammenfassenden Artikel über die *Anwendung der wirksamen*

Substanz der Nebennieren in der chirurgischen Praxis. „Das Präparat, dessen wir uns bedienen, ist das Suprarenin der Höchster Farbwerke; es ist eine 1‰ ige Lösung, leicht zu sterilisieren und sehr haltbar. Wir können dasselbe auf Grund einer großen Erfahrung warm empfehlen." Auch dieser Autor rät dazu, die von Braun angegebene Maximaldosis von ½ mg nur in den seltensten Fällen einzuspritzen; am besten ist es, wenn man zu subkutanen Injektionen die Konzentration von 1/10000 nicht überschreitet. Zur *Anästhesierung der Schleimhäute* genügt es, sie mit einer 5%igen Kokain- oder Eukainlösung zu betupfen, der man einige Tropfen Suprarenin (1:1000) zugesetzt hat; nach 5 Minuten ist die Schleimhaut unempfindlich. *Um die Blase zu anästhesieren,* füllt man sie mit einer 0,1 bis 0,2%igen Kokain-Kochsalzlösung, der man ca. 1 ccm Suprarenin (1:1000) zugesetzt hat. Hier hat man ungefähr ¼ Stunde zu warten, bis Anästhesie eintritt. Die Flüssigkeit muß dann natürlich entfernt werden. Die Haut und die darunter liegenden Gewebe werden nach Schleich behandelt, indem man den Lösungen auf je 50 ccm 10 Tropfen der Suprareninlösung (1:1000) zusetzt. Noch besser ist es, wenn man *Operationen* an den genannten Teilen nach der von Braun modifizierten Hackenbruchschen Methode ausführt, die darin besteht, daß man zirkulär um den Entzündungsherd eine Infiltrationszone anlegt; dadurch wird erreicht, daß die zu dem Krankheitsherd ziehenden sensiblen Fasern in ihrer Kontinuität gelähmt werden, und so das erkrankte Gebiet unempfindlich gegen Schmerz wird, ohne daß man mit der Infiltration an dieses Gebiet selbst herankommt. Die zu dieser Infiltration gebrauchten Lösungen sind 0,05 bis 0,1%ige Kokain- oder Eukainlösungen, denen auf je 50 ccm 5 bis 10 Tropfen Suprarenin (1:1000) zugesetzt werden. Geht man in dieser Weise vor, so kann man selbst größere Operationen, z. B. *Rippenresektionen,* ganz schmerzlos ausführen. Die Analgesierung größerer, oberflächlicher Nervenstämme wird erreicht, wenn man in ihre nächste Umgebung quer zur Verlaufsrichtung einige ccm der 0,2%igen Kokain-Suprarenin-Lösung injiziert. Hierbei muß man mindestens 10 Minuten warten, bis die Anästhesie eingetreten ist. Bei *Zahnextraktionen* braucht man ungefähr 2 ccm einer 1 bis 2%igen Novocain- oder Kokainlösung mit 2 Tropfen Suprareninlösung (1:1000), welche man mit langsamem Drucke zu beiden Seiten unter die Schleimhaut, möglichst rings um die Alveole herum ein-

spritzt. Bei Verwendung des Suprarenins als Hämostyptikum ist zu beachten, daß man es wegen der Gefahr der Nachblutung niemals gebrauchen darf, um Blutungen aus größeren Gefäßen zu stillen. Dagegen ist es von Nutzen bei *Blutungen aus den Schleimhäuten, wie der Nase, der Tonsillen, des Mundes, der Blase* usw. *Bei plastischen Operationen an der Urethra* wird es mit besonderem Nutzen angewandt, da durch seine Wirkung die die Übersicht störenden Blutungen aus dem Bulbus vermieden werden.

Dr. P. Salecker (Deutsche militärärztliche Zeitschrift No. 11, 1904) hat nach dem Braunschen Verfahren ca. 40 Operationen ausgeführt. Es handelte sich um die verschiedensten entzündlichen Affektionen: *Panaritien, Nagelbetteiterungen, Phlegmonen, Furunkel bzw. Karbunkel, Abszesse, Drüsenvereiterungen, Zahnkaries; ferner um kleinere Geschwülste, Phimosen, größere und kleinere Verletzungen.* Zu den Injektionen nahm er stets nur eine einfache Pravaz-Spritze mit einer nicht zu feinen, 5 cm langen Kanüle. Als Injektionsflüssigkeit verwandte S. eine 1%ige Eukainlösung, der pro ccm 0,1 mg Suprarenin an Stelle des teueren Adrenalins zugesetzt wurde. Die Wirkungsweise beider Mittel ist nach seiner Erfahrung die gleiche. Die Ergebnisse seiner Versuche faßt S. dahin zusammen, daß das von ihm angewendete Verfahren gefahrlos ist. Die Analgesie ist absolut, die Wirkung geht sowohl in bezug auf Fläche wie Tiefe weit über den Injektionsbezirk hinaus; es tritt eine Anämie des Operationsgebietes ein, ohne daß die Gefahr der Nachblutung besteht. Die Dauer der Analgesie beträgt mehrere Stunden, die Technik ist einfach, die Struktur der injizierten Gewebe bleibt unverändert. In einer Nachschrift berichtet Verfasser noch über weitere, in der angegebenen Weise behandelte, 50 Fälle, die ebenfalls mit ganz vorzüglichem Erfolge operiert worden sind. So hat er auch kleinere Knochenoperationen schmerzlos ausgeführt, ohne daß es nötig war, das Periost für sich zu injizieren. Auch für Zahnextraktionen, besonders am Oberkiefer, reicht die Methode aus. Größere Gefäße müssen unterbunden werden, und in sehr lockeres Gewebe, z. B. am Penis, soll man nicht mehr als 1 ccm der Flüssigkeit injizieren, da sonst Ödem eintreten kann.

Dr. Aulhorn (Münchener medizinische Wochenschrift No. 35, 1904) berichtet aus dem chirurgisch-poliklinischen Institut der

Universität Leipzig (Prof. Perthes) über 763 Operationen und über 2000 Zahnextraktionen, die mittels Lokalanästhesie ausgeführt worden sind. Als Injektionsflüssigkeit dienten Kokain- oder Eukainlösungen, denen Suprarenin „Höchst" oder Adrenalin zugesetzt war. Unterschiede in der Wirkung zwischen den beiden Präparaten sind nicht konstatiert worden. Von den 763 Fällen wurden 426 nach der von Braun modifizierten Schleichschen Infiltrationsmethode behandelt. Davon waren *121 Tumoren, 104 Verletzungen, 85 Fremdkörper, 33 Abszeßspaltungen, 26 Gelenk-, 14 Hydrozelen-Punktionen, 4 Exkochleationen tuberkulöser Knochenherde, 2 Sequestrotomien, 1 Tracheotomie, 1 Phimosenoperation.* Bei der Infiltrationsanästhesie ist nach Verfasser der Vorteil des Suprareninzusatzes nicht so evident. Auch für das Verfahren nach Oberst ist das Suprarenin entbehrlich, wenn man die mechanische Konstriktion anwendet. Dagegen ist das Suprarenin von wesentlichem Vorteil bei der zirkulären Anästhesierung nach Hackenbruch-Braun. Ebenso ist die regionäre (Leitungs-) Anästhesie erst durch die von Braun eingeführte Verwendung des Suprarenins so brauchbar geworden, daß sie einen wesentlichen Fortschritt darstellt. Diese Form der Anästhesierung ist der Infiltrationsanästhesie besonders dadurch überlegen, daß sie die Übersichtlichkeit des Operationsfeldes in keiner Weise stört. Ferner ermöglicht sie die Lokalanästhesie noch bei Eingriffen, für die die Infiltrationsanästhesie ganz unbrauchbar ist, z. B. *bei Kauterisationen und Hauttransplantationen.* Sehr wertvoll war das Suprarenin für die Anästhesie bei *Zahnextraktionen.* Bei den über 2000 ausgeführten Extraktionen wurde eine ½- bis 1%ige Kokainlösung mit einem Zusatz von 5 bis 10 Tropfen Suprareninlösung pro 10 ccm verwendet. Von dieser Kokain-Suprarenin-Lösung wurden 1 bis 1,5 ccm injiziert. Mißerfolge kamen fast nur bei den unteren Molaren vor, bei denen die Lingualinjektion sehr schwierig ist.

Prof. Dr. Heidenhain (Zentralblatt für Chirurgie, pag. 249, 1904) hat mit der Mischung von Suprarenin und Kokainlösung zwei *Schädeltrepanationen* vollkommen schmerzlos ausgeführt.

Dr. H. Heineke und Dr. A. Läwen (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 80 pag. 180, 1905) berichten über ca. 50 Fälle, die sie unter *Infiltrationsanästhesie* behandelt haben. Als

Injektionsflüssigkeit diente ihnen eine Lösung von Novocain in 0,9%iger Kochsalzlösung 1:400, der auf je 1 ccm 1 Tropfen der Suprareninlösung (1:1000) zugesetzt war. Es handelte sich bei ihren Operationen um *Abszeßinzisionen, Punktionen von kalten Abszessen und der Pleura, Exstirpationen von kleinen Geschwülsten, Versorgung von Wunden, Aufsuchung von Fremdkörpern, Sehnenplastiken in der Hohlhand*, endlich um acht kleinere *Laparotomien*. Bei allen genannten Operationen genügte die angegebene Lösung; nur bei den Laparotomien wurde das Peritonaeum selbst mit einer stärkeren Novocainlösung, 1:200 bis 1:100, anästhesiert. „Die Erfolge bei der Infiltrationsanästhesie waren bei diesem Vorgehen durchweg vollkommene, vollständige Anästhesie von über einer Stunde, also für alle genannten Zwecke von durchaus genügender Dauer." Ferner haben die Verfasser 40 Fälle unter Leitungsanästhesie operiert; hierzu verwendeten sie 1%ige Novocainlösungen, denen Suprarenin in der oben angeführten Menge zugesetzt war. Mit 2 bis 3 ccm dieser Lösung erreichten sie stets in 6 bis 10 Minuten vollkommene Anästhesie. Bei Zahnextraktionen haben H. und L. 1 und 2%ige Novocain-Suprarenin-Lösungen verwendet; der Erfolg war der gleiche wie mit Kokain. Für die Umspritzungsmethode nach Hackenbruch haben sie eine 0,5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung gebraucht; der Effekt war auch hier ein vollkommener.

Prof. Dr. H. Braun (Deutsche medizinische Wochenschrift No. 42, 1905) führte über 150 Operationen mit Novocain-Suprarenin aus. Er verwendet an Stelle der früher von ihm empfohlenen Kokain-Suprarenin-Lösungen jetzt ausschließlich solche von Novocain-Suprarenin in den Konzentrationen von 0,25%, 0,5%, 1% und 2% Novocain. Unter den Operationen waren vertreten: *Anästhesierung der ganzen äußeren Nase, Exstirpation eines Karzinoms mit Transplantation, Uranoplastik und Staphylorrhaphie, Gastrostomie, Enterostomie, Laparotomie bei tuberkulöser Peritonitis, Operation nach Bassini, Kastration, Hydrozelenoperation und zahlreiche Operationen an Hand und Fingern.*

Dr. Erhard Schmidt (Münchener medizinische Wochenschrift No. 46, 1905) berichtet aus der Klinik des Hofrats Dr. Haenel über ca. *70 Operationen, meist aus dem Gebiete der kleinen Chirurgie*, die unter Novocain-Suprarenin-Anästhesie

ausgeführt worden sind. Meist wurden 3 bis 5 ccm der 1%igen Novocainlösung, der auf je 10 ccm 6 bis 8 Tropfen der Suprareninlösung (1:1000) zugesetzt waren, injiziert. Wenn zur Operation größere Mengen von Injektionsflüssigkeit benötigt wurden, so kamen ½ bis ⅓%ige Lösungen zur Anwendung. Der Erfolg war stets ein ausgezeichneter.

Dr. W. Danielsen (Münchener medizinische Wochenschrift No. 46, 1905), schreibt aus der Universitäts-Poliklinik Marburg (Prof. Küttner) über 60 Fälle, die mit Novocain-Suprarenin-Lösungen operiert wurden. Zur Schleichschen Infiltrationsanästhesie und zum Verfahren nach Oberst wurden 1 bis 2%ige, und zur Anästhesierung der Schleimhaut 10%ige Lösungen benützt. Die Fälle verteilen sich im einzelnen folgendermaßen: Mit der 1%igen Lösung wurden 10 Fälle, *2 Strumektomien, 3 Phimosenoperationen, Exstirpationen von 2 Atheromen, 1 Dermoidzyste, 1 Ganglion, 1 tuberkulöses Sehnenscheidenhygrom* operiert. Der Erfolg war in allen Fällen ausgezeichnet. In 22 Fällen wurde eine direkte Injektionsanästhesie mit 1 bis 2%iger Novocain-Suprarenin-Lösung vorgenommen. Es handelte sich hierbei um *1 Ranula, 1 Lippenkarzinom, 1 Fingerexartikulation, 1 entstellende Gesichtsnarbe, 1 großen Lappen aus der Kopfhaut, 3 Kankroide, 3 Warzen, Exkochleation zweier Knochennekrosen, Entfernung von 6 Fremdkörpern, 3 Spaltungen heißer Abszesse.* „Mit absoluter Sicherheit trat in allen Fällen wenige Minuten nach der Injektion der Novocain-Suprarenin-Lösung unter die Haut völlige Schmerzlosigkeit auf."

Nach Oberst wurden nur 3 Fälle operiert. Bei den Anästhesierungen der Schleimhaut war in 9 von 11 Fällen die Anästhesie eine vollkommene, in 2 Fällen nicht ganz vollkommen.

Dr. Otto Lange (Münchener medizinische Wochenschrift No. 2, 1903) hat in dem städtischen Krankenhause zu Baden-Baden die wirksame Substanz der Nebennieren mit sehr gutem Erfolge bei mehreren Fällen von *verzweifelten Blutungen* angewendet. In einem Falle handelte es sich um einen *Hämophilen*, bei dem im Anschluß an eine Inzision eine mehrtägige Blutung eingetreten war. Nachdem alle anderen blutstillenden Mittel vergebens versucht worden waren, brachten Lösungen der wirksamen Substanz der Nebennieren, ausgiebig

angewendet, die Blutungen sofort zum Stehen. Ebensogut wirkte es bei zwei an *Perityphlitis* operierten Patienten, bei denen die granulierende Wunde profus blutete. Ferner half das Mittel prompt bei *Epistaxis* und, *innerlich gegeben*, bei *Hämoptoe und Hämatemesis.*

Prof. Dr. Bier und Dr. Dönitz (Münchener medizinische Wochenschrift No. 14, 1904) operierten 121 Kranke in *Medullaranästhesie.*

Bei 56 Fällen wurde die Kokainlösung mit Adrenalin, in 65 Fällen mit Suprarenin kombiniert. Das Vorgehen war so, daß nach Ausführung der Lumbalpunktion, zwischen 2. und 3. Lendenwirbel, 1/2 ccm der 1/2 ‰igen Suprarenin- respektive Adrenalinlösung in den Wirbelkanal eingespritzt wurden. Die Nadel blieb stecken, und nach Verlauf von 5 Minuten wurden 0,005 bis 0,02 g Kokain in 1%iger Lösung eingespritzt. Nach weiteren 10 Minuten wurde operiert. Bei diesem Vorgehen blieb der Erfolg nur in 11 von den 121 Fällen aus. Was die bei der Rückenmarksanästhesie früher so bedenklichen Nebenwirkungen betrifft, so sind seit Verwendung der Nebennierenpräparate wirklich gefahrdrohende Zustände nie aufgetreten, jedoch blieben unangenehme Erscheinungen, wie Erbrechen, Muskelzittern, starke Kopfschmerzen nur selten aus. In dieser Hinsicht war zwischen Adrenalin und Suprarenin nur der Unterschied zu sehen, daß „Reizerscheinungen, Harnverhaltungen und Nackenstarre bei Verwendung des Suprarenins seltener und geringer als bei Verwendung des Adrenalins waren."

Dr. Zaradnicky (Ref.: Wiener medizinische Presse No. 28, 1905) hat 60 Fälle unter der kombinierten *Medullaranästhesie,* mit Kokain-Suprarenin, operiert. In 58 Fällen war die Anästhesie eine vollständige; Kollaps trat nur einmal ein. Auch die übrigen unangenehmen Nebenerscheinungen traten nicht so häufig auf, wie ohne Suprarenin und waren viel milder. Besonders hebt Autor hervor, daß die Methode auch bei Arteriosklerotikern anwendbar ist.

Dr. H. Heineke und Dr. A. Läwen (Deutsche Zeitschrift für Chirurgie Bd. 80 pag. 180, 1905) haben in der chirurgischen Universitätsklinik in Leipzig in 49 Fällen die *Medullaranästhesie* mit Novocain-Suprarenin-Lösungen ausgeführt. Einige-

mal benutzten sie 10 bis 15%ige Novocainlösungen, mit Zusatz von 1 Tropfen Suprareninlösung (1:1000) auf je 1 ccm, meist aber die 5%ige Lösung mit dem gleichen Zusatz, da sich diese dünnere Lösung schließlich als vollkommen ausreichend erwies. Mit dieser Dosierung haben sie folgende Resultate erzielt: „Mit Dosen von 0,1 bis 0,15 g Novocain in 5 oder 10%iger wässeriger Lösung kann man mit großer Sicherheit eine vollkommene Anästhesie der Dammgegend und der unteren Extremitäten erhalten. Mit 0,15 g Novocain und steiler Beckenhochlagerung kann man mit Sicherheit und, soviel wir bisher sahen, ohne Gefahr eine Anästhesierung der Bauchdecken bis zum Rippenbogen erreichen."

Bedrohliche Allgemeinerscheinungen haben die Verfasser bei dieser Kombination von Suprarenin mit Novocain nicht gesehen; geringere Beschwerden traten wohl manchmal auf, immer aber erholten sich die Patienten sehr rasch wieder. Länger anhaltende Kopfschmerzen, wie nach Stovain-Suprarenin, wurden bei Novocain-Suprarenin nie beobachtet. Ein weiterer Vorzug der Kombination des Suprarenins mit Novocain liegt darin, daß die Einwirkung auf die motorischen Nerven geringer ist als bei Stovain-Suprarenin.

III. Suprarenin in der Augenheilkunde.

Dr. H. Landolt (Zentralblatt für praktische Augenheilkunde, November 1899) gibt aus der Straßburger Universitätsklinik einen Überblick über die Verwendung des Nebennierenextraktes in der Augenheilkunde. Die Einträuflung von 1 Tropfen der Suprareninlösung (1:1000) ruft eine vollkommene Anämie der Konjunktiva hervor; bei Entzündungen aber nur dann, wenn diese oberflächlich sind. Auf dieser anämisierenden Wirkung des Suprarenins beruht die Anwendungsweise. Unter seinem Einfluß ist es möglich, auch *am entzündeten Auge fast blutlose Operationen* vorzunehmen. So wird z. B. die *Iridektomie im entzündlichen Stadium des Glaukoms* sehr erleichtert, da nach Einträufeln von Suprarenin das Operationsfeld frei von Blut bleibt. Das Suprarenin verstärkt die Kokainanästhesie. Während sonst bei hyperämischen Augen Kokain unwirksam ist, da die Entzündung die Anästhesie nicht aufkommen läßt, wird es sofort wirksam, wenn vorher die Bindehaut durch Suprarenin anämisch gemacht worden ist. Ebenso vermehrt und unterstützt Supra-

renin die Wirkung von Atropin, Eserin usw. Bei akutem Konjunktivalkatarrh beseitigt Suprarenin die Hyperämie der Schleimhaut und verringert das Unbehagen der Patienten, doch ist diese Wirkung nur vorübergehend. Verfasser resümiert zum Schluß: „Suprarenin ist als anämisierendes Mittel anzuwenden 1. bei Operationen zur Verhinderung von Blutungen, 2. als Unterstützungsmittel für die Wirkung des Kokains, Atropins, Eserins und ähnlicher Mittel, 3. als ein Mittel, welches die Beschwerden der entzündlichen Reizung sehr erleichtert."

Dr. Wessely (28. Versammlung der Ophthalmologischen Gesellschaft Heidelberg 1900) berichtet, daß mit *Suprarenin bei subkonjunktivaler Injektion* von 0,001 g maximale Mydriasis eintritt; auch durch Einträufeln ist dieses Resultat zu erzielen. Suprarenin ruft auch in den Gefäßen der Iris und des Ziliarkörpers Kontraktion hervor. „Das Suprarenin hat die Wirkung, daß bei stärkster Druckherabsetzung nach Punktion der vorderen Kammer von den Ziliarfortsätzen ein Kammerwasser abgesondert wird, das sich kaum von dem unterscheidet, welches unter normalem Drucke sezerniert wird." *Ätzt man den Hornhautrand mit dem Höllensteinstift*, so ruft diese Ätzung am normalen Auge Absonderung von Eiweiß und Fibrin ins Kammerwasser hervor. Diese Absonderung wird durch vorheriges Einspritzen von Suprarenin verhindert. Injiziert man $^{1}/_{3}$ ccm 5%ige Kochsalzlösung subkonjunktival, so enthält der Humor aqueus nach einer halben Stunde etwa $^{1}/_{2}$ bis 1% Albumen; dies blieb aus, wenn $^{1}/_{2}$ bis 1 mg Suprarenin mit eingespritzt wurde.

Dreiviertel Stunden nach der subkonjunktivalen Injektion ist der intraokulare Druck um 3 bis 4 mm Hg niedriger als auf der anderen Seite. Die Gefäßverengerung beruht nicht auf Erregung der sympathischen Vasokonstriktoren. Die Mydriasis wird durch Einwirkung auf die Muskelzellen des Dilatators oder die in diesen Zellen befindlichen Ganglien hervorgerufen.

Dr. Otto Schnaudigel (Ophthalmologische Klinik No. 13, 1903) hat das Suprarenin seit 6 Monaten in seiner augenärztlichen Praxis angewendet. Es hat bei gleicher Wirksamkeit, gegenüber dem Adrenalin zwei Vorteile. Es ist, im Verhältnis von (1 : 1000) in physiologischer Kochsalzlösung gelöst, steril und bei weitem billiger als Adrenalin. Er

schreibt: „Ich benütze dieses Suprarenin rein und in Verbindung mit Alkaloiden und Adstringentien seit Anfang Februar 1903, ohne eine Zersetzung oder auch nur Trübung der Flüssigkeiten zu bemerken. Danach sind die Angaben der Fabrik zutreffend, daß Lösungen des Suprarenins Zusätze von Eserin, Atropin, Kokain und Zinksulfat ohne Schaden vertragen. Über die vielseitige Verwendbarkeit und die Wirkungsweise der Nebennierensubstanz ist in dieser Zeitschrift von mehreren Autoren, zuletzt von H. Coppez, eingehend berichtet worden. Ich kann mich den Ausführungen des letzteren nur anschließen und möchte hier nochmals auf *den Wert des Nebennierenstoffes bei der Behandlung der Tränenkanalleiden, der Konjunktivalphlyktänen und des Frühjahrskatarrhs hinweisen.* Bei Operationen jeder Art möchte ich das Suprarenin nicht mehr missen." Die unangenehmen Nebenwirkungen, die man sowohl bei Adrenalin als auch bei Suprarenin in seltenen Fällen beobachtet, sind von Schnaudigel besonders bei empfindlichen, anämischen Patienten gesehen worden; bei diesen muß man vorsichtig sein. Verfasser schließt: „Das Höchster Suprarenin ist nach meinen Beobachtungen dem Adrenalin vollkommen ebenbürtig; es wird auch in den anderen Disziplinen der Medizin infolge des sehr erheblichen Preisunterschiedes das importierte Präparat bald verdrängen."

Prof. Dr. Best (Die lokale Anästhesie in der Augenheilkunde. Halle a. S. 1905) bespricht in seiner Monographie *die Anwendung des Suprarenins als Adjuvans* für die lokal anästhesierenden Mittel. Nach ihm sind mehr als 2 Tropfen der 1‰igen Suprarenin-Lösung bei Injektion nie erforderlich. Während subkutan beim Menschen 0,5 ccm der 1‰igen Lösung bereits Vergiftungserscheinungen verursachen können, sind durch Einträufeln am Auge solche Symptome nicht auszulösen. Bei hohen Gaben setzt Suprarenin den intraokularen Druck herab und bewirkt Mydriasis; therapeutische Dosen haben diese Wirkung nicht. Die Suprareninanämie ist nachträglich nicht von Hyperämie gefolgt; bei Augenoperationen muß jedoch sorgfältig jede Blutung gestillt werden, da sonst, mit Nachlaß der Suprareninanämie, vorher schwach blutende Gefäßchen stärker bluten können. Die Einträuflung von Suprarenin ist subjektiv durchaus angenehm und wird auch bei entzündeten Augen gern ertragen. Bei Operationen am Auge hat Suprarenin keinen nachteiligen Einfluß auf die Wundheilung.

Dr. Karl Wessely (Zeitschrift für Augenheilkunde Bd. XIII, Heft 4) hat die *Wirksamkeit der verschiedenen Nebennierenpräparate* nach einer eigenartigen Methode miteinander verglichen; er fand hierbei, daß Suprarenin genau dieselbe Wirkung ausübt wie Adrenalin. Er weist darauf hin, daß man durch Instillation Mydriasis und Druckherabsetzung beim Menschen nicht erzeugen kann. Dies ist nur durch subkonjunktivale Injektion zu erzielen; praktisch kommt eine solche Injektion nur bei *Iritis glaucomatosa* in Frage.

Dr. Ramoni (Bolletino dell'Ospedale Oftalmico. Mai 1904; Ref.: Ophthalmologische Klinik No. 14, 20. Juli 1904) prüfte das Suprarenin in der ophtalmologischen Praxis und beobachtete folgendes. Die Wirkung beginnt nach 1 Minute, erreicht ihr Maximum nach 5 Minuten und dauert meist 2 bis 3 Stunden; manchmal ist sie aber, nach einer Einträuflung am Abend, noch am folgenden Tage beim Erwachen nachweisbar. Eine sekundäre gefäßerweiternde Wirkung trat niemals ein, ebensowenig zeigten sich andere örtliche oder allgemeine, unangenehme Nebenwirkungen, selbst nicht bei monatelangem Gebrauch. Hornhautepithel, Pupille, Akkomodation, Spannung des Auges blieben unbeeinflußt; eine Wirkung auf die Füllung der Netzhautgefäße ist zum mindesten höchst unsicher. *Vergleichende Untersuchungen mit Adrenalin und Suprarenin* ergaben im allgemeinen gleiche Resultate. Manchmal jedoch war die Ischämie nach Suprarenin intensiver und von längerer Dauer, während sich eine etwaige Überlegenheit des Adrenalins niemals zeigte. Die Suprarenin-Lösungen von 1‰ halten sich tadellos; die dünneren sind weniger haltbar.

Prof. Dr. Königshöfer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 51, pag. 2058) schreibt: „Ich selbst verwende in letzter Zeit nur noch das Suprarenin. boricum, das von den Höchster Farbwerken sowohl in physiologischer Kochsalzlösung (1:1000), als auch in fester, kristallisierter, leicht wasserlöslicher Form in den Handel gebracht wird. Die eminent vasokonstriktorische und daher anämisierende Wirkung des Suprarenins hat dieses zu einem nahezu unentbehrlichen Hilfsmittel bei manchen Operationen gemacht, besonders bei solchen, welche eine andere Hemmung des Blutzuflusses nicht zulassen, z. B. bei *Tränensackexstirpationen.* Bemerkenswert ist auch die schmerzstillende Wirkung bei manchen Erkran-

kungen, so bei *Skleritis und Iritis*; außerdem ist es hier ein ausgezeichnetes prognostisches Mittel. Man kombiniert das Suprarenin mit Anästhetizis, Mydriatizis, Miotizis sowie mit Zinksulfat, oder wendet es in einer Konzentration von 1 : 1000 bis 1 : 10000 allein an; man hat übrigens nur selten nötig, eine stärkere Lösung als 1 : 5000 zu verwenden. Insbesondere hat sich die Kombination mit Atropin bei *Iritiden*, und mit Zinksulfat bei *Konjunktivitiden* außerordentlich bewährt." Prompte Wirkung sah Verfasser von dem Mittel auch bei *Frühjahrskatarrh* sowie bei *Heufieber;* bei letzterem in Verbindung mit Borsäure und Kokain in Form einer Salbe (siehe Rezepte), welche täglich 4—5 mal in Nase und Auge einzureiben ist.

Autor wendet das Suprarenin, außer in Lösung, auch in Salbenform an, 1 ccm der Lösung (1 : 1000) auf 10 g Vaselin. amer. alb., je nach dem Zwecke entweder mit Atropin, Kokain, Zinksulfat, oder ohne weiteren Zusatz. Bei Kornealaffektionen ist es natürlich gerade wegen seiner anämisierenden Wirkung kontraindiziert. Bei *Trachom* erleichtert die Abblassung der Konjunktiva das Auffinden der Körner beim Galvanokauterisieren.

IV. Suprarenin in der Oto-, Rhino-, Laryngologie.

Dr. M. Mosse (Therapie der Gegenwart, Dezember 1900) berichtet aus der medizinischen Poliklinik der Universität Berlin (Geh. Rat Senator) über die *Verwendung von Suprarenin bei Affektionen der oberen Luftwege.* Für die therapeutische Anwendung faßt Verfasser seine Resultate dahin zusammen, daß das Suprarenin eine sofort eintretende Anämie zu erzielen vermag, die aber nicht länger als höchstens einige Stunden anhält. Ganz besonders empfiehlt Verfasser die Anwendung des Suprarenins *für diagnostische Zwecke.* „Zur Stellung der Differentialdiagnose zwischen Schleimhautverdickungen durch Hyperämie und solcher mit wirklicher Gewebsvermehrung, wird bisher 1. die Sondenuntersuchung, 2. die Kokainisierung der Schleimhaut angewandt. Es dürfte sich nun empfehlen, für diese Fälle sich der Nebennierenpräparate, speziell des Suprarenins, zu bedienen."

Dr. V. Delsaux (Ref.: Allgemeine Wiener medizinische Zeitung, 13. Januar 1903) faßt die Wirkung der wirksamen

Substanz der Nebennieren in der Ohrenheilkunde unter folgende drei Rubriken zusammen: 1. die dekongestionierende, anästhesierende Wirkung bei beginnenden *Katarrhen: Myringitiden, Otitiden*, 2. die rein vasokonstringierende, bei *spasmodischer Rhinitis, hypertrophischer Koryza*, 3. die blutstillende, bei *Hämorrhagien in der Nasen- und Ohrenchirurgie.*

Dr. Rosenberg (Autoref.: Therapie der Gegenwart, März 1902) hat in der Januarsitzung der Berliner Laryngologischen Gesellschaft über Nebennierenextrakte in der Rhino-Laryngologie vorgetragen. Auf die Schleimhaut der Nase gepinselt erzeugen dieselben vollkommene Anämie und im Verein mit Kokain eine bis auf den Knochen gehende Anästhesie. Besonderen, diagnostischen Wert hat das Nebennierenextrakt für die Differenzierung der *Empyeme der Nasennebenhöhlen*, da durch die Abschwellung der Schleimhaut die Zugänge zu diesen freigelegt werden. Therapeutisch kann es angewendet werden bei *akuter Rhinitis, Coryza vasomotorica*, als Hämostatikum bei *Epistaxis und postoperativen Blutungen*. Schließlich kann man mit Hilfe des Mittels operative Eingriffe, die sonst mit starken Blutungen verbunden sind, oft fast blutlos vornehmen *(Abtragung der mittleren Muschel, Abtragung von Leisten am Septum usw.)*. Nach der Operation empfiehlt es sich, das Operationsfeld mit Argentum nitricum zu verschorfen und zu tamponieren. Bei Angina lindert es den Schluckschmerz. Im Larynx erzeugt es, wenn man einige Tropfen mit der Kehlkopfspritze eingebracht hat, eine auffallende Anämie, die bei *akuten Entzündungen und Ödemen* benutzt werden könnte.

Dr. Baeza (Berliner klinische Wochenschrift No. 52, 1902) betont den hohen Wert der wirksamen Substanz der Nebennieren für die Behandlung und die *Diagnose der Nasenaffektionen*. Verfasser verwendet zuerst eine schwache Kokainlösung und dann erst Nebennierenextrakt.

Radzik (Medicinskoje Obozrenie No. 4, 1902) schreibt über die wirksame Substanz der Nebennieren in der Rhino-Laryngologie. Das Präparat beseitigt die Hyperämie der Schleimhaut und wirkt gleichzeitig anästhesierend. Er verwendet es *zur Operation an Nase, Mandel, Larynx, zur Dilatation der verengten Nasengänge infolge Schwellung der Schleimhaut zum Zwecke der Kauterisation, zur Anästhesierung bei kleineren Operationen,*

Polypen, Parulis. Ferner empfiehlt er es als *Hämostatikum und zur Erleichterung der Intubation bei Schwellungen.* Schädliche Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

Dr. P. Laval (Archiv für Ohrenheilkunde Bd. 64, Heft 2 und 3) beschreibt ein *Verfahren zur Anästhesierung des äußeren Gehörganges,* und zwar auf dem Wege der Leitungsanästhesie. „Der äußere Gehörgang wird von folgenden Nerven mit sensiblen Fasern versorgt: Vorn vom N. meatus auditorii extern., einem Ast des N. auriculotemporalis, hinten vom Ramus auricularis n. vagi, unten von einem Ast des N. auricularis magnus. Zur Ausführung der Anästhesierung wird nun die äußere Haut desinfiziert und mit dem Chloräthylspray behandelt. Mit der Hohlnadel wird, ½ cm vor dem Tragus, in der Höhe und Richtung des Gehörgangbodens 1½ cm tief eingestochen, und auf dem Wege ½ ccm der Lösung einer Braunschen Suprarenin-Kokain-Tablette in 1 ccm Wasser injiziert. Dabei wird der Mund des Patienten offen gehalten. Ebenso wird hinten in der Ohrfalte 1 cm tief zwischen Knochen- und Gehörgang eingestochen, und ebenfalls ½ ccm injiziert. Von derselben Öffnung aus wird subkutan ½ ccm dicht hinter dem Lobulus nach vorn und unten eingespritzt. Bei jüngeren Patienten wird die Lösung noch mit physiologischer Kochsalzlösung auf die Hälfte verdünnt, so daß eine ½%ige Kokainlösung entsteht. Die Anästhesie tritt nach ca. 5 Minuten ein und dauert 15 bis 20 Minuten.

Es gelang auf diese Weise, völlig schmerzlos *Furunkeln* des Gehörganges tief zu inzidieren, *Fisteln* auszukratzen usw. Bei der Parazentese des Trommelfelles wurde ein voller Erfolg nicht immer erreicht."

Dr. Hecht (Münchener medizinische Wochenschrift No. 5, 1904) gibt an, daß sich ihm sowohl die freie Base vom Suprarenin, wie auch die Lösungen von Suprarenin. hydrochloricum als unbegrenzt haltbar erwiesen haben. Trotzdem die Präparate monatelang in Gebrauch waren, blieben sie unverändert wirksam. Zu diagnostischen Zwecken verwendet er meist Lösungen von 1:5000 bis 4000, zu operativen solche von 1:2000 bis 1:1000. In der Regel geht er bei Operationen im Inneren der Nase so vor, daß er das Operationsfeld vollkommen mit einer Suprarenin-Kokain-Lösung (Suprarenin 1:2000, mit Zusatz von 10% Kokain) mittels hiermit getränkter und hernach fest

ausgedrückter Wattestreifen auf die Dauer von etwa 1/4 Stunde in Kontakt bringt; eventuell wird die Schleimhaut nochmals mit der 1‰igen Suprareninlösung bepinselt. In dieser Weise gelingt es, die *Exzision einer knorpligen Spina*, die *Heraussägung einer knöchernen Krista, die Abtragung papillomatöser oder breitbasiger Muschelhypertrophien, oder die partielle Exzision der Nasenmuscheln mittels Schlinge oder Schere* mit einer ein- bis zweimaligen Applikation des Medikaments vor der Operation blutleer auszuführen. Bei *Polypenoperationen*, *Freilegung des Stirnhöhlenausführungsganges*, bei *Ausräumung der Siebbeinzellen usw.* muß man natürlich die Lösung öfters, gewissermaßen etappenmäßig anwenden. Der Erfolg ist aber auch hier für Arzt und Patienten ein hochbefriedigender. Ebenso zweckmäßig ist die Verwendung des Suprarenins bei den verschiedenen *Operationen an den Muscheln*. In der Otologie hat Autor die Suprarenin-Kokain-Lösung bei einer Reihe von *Hammer-Amboßextraktionen wegen Knöchelkaries* gebraucht. Nach 1/4- bis 1/2stündiger Austamponierung der Paukenhöhle mit Watte, welche in der obenerwähnten Lösung getränkt war, konnte die Operation fast schmerzlos ausgeführt werden.

Im *Kehlkopf* hat Hecht das Suprarenin nur einmal bei einem *gestielten Papillom* angewendet; eine merkbare Nachblutung trat nicht ein, ebenso blieb jede üble Nebenwirkung aus. Überhaupt hat Hecht niemals irgendwelche Komplikationen beim Aufbringen des Suprarenins auf die Schleimhaut beobachtet. Sehr gute Dienste leistete ihm das kristallinische, basische *Suprarenin als Zusatz zu Schnupfenpulvern*. Am besten hat sich ihm eine Kombination von Zinc. sozojod. 0,3, Menthol. 0,2, Suprarenin. cryst. puriss. 0,001, Sacchar. lact. 10,0 bewährt. Er erzielte hiermit, in bezug auf Intensität und Dauer der Schleimhautabschwellung, günstigere Resultate als mit dem Kokain. Für rein nervöse Rhinorrhöen empfiehlt es sich, das Suprarenin nur mit Milchzucker ohne Sozojodol-Zink und Menthol zu verordnen.

Dr. Hamm (Deutsche medizinische Wochenschrift No. 52, 1904) schreibt: „Ich habe verschiedene Nebennierenpräparate versucht, aber stets schwankende Erfolge gehabt, sowohl bei dem nach Prof. Rosenberg selbst bereiteten Extrakt, als auch bei Atrabilin, bei einem Berliner Präparat, und nicht minder bei dem viel gebrauchten englischen Adrenalin. Nachblutungen nach Nasenoperationen z. B. habe ich mehrfach gesehen, trotz-

dem ich nach beendigter Operation stets einen mit Extraktlösung getränkten Tampon in die Nase schob. Erst seitdem ich Suprarenin „Hoechst" verwende, habe ich andauernd gute Resultate, ohne je unangenehme Neben- oder Nachwirkungen gesehen zu haben. Die guten Erfolge des Suprarenins erstrecken sich auf eine bessere Diagnose und auf eine für Arzt und Patienten angenehmere Therapie." Zu diagnostischen Zwecken benutzt Verfasser die Lösung 1 : 2000. Er betont, wie rasch man durch Bepinseln mit dieser Lösung die *Nasenschleimhaut zum Abschwellen* bringen kann, und wie leicht zugänglich hierdurch im Vergleich zu früher die tieferen Teile der Nase gemacht werden können. Auch der angeboren enge oder durch Otitis externa, Ekzem, Furunkulose usw. *verschwollene äußere Gehörgang* kann durch Suprarenin soweit dilatiert werden, daß das Trommelfell besichtigt werden kann. Auch für die Diagnose von *Kehlkopferkrankungen* ist das Suprarenin äußerst wertvoll; durch Inhalation der Lösung von 1 : 10000 kann man eine *akute Laryngitis* für einige Stunden zum Verschwinden bringen. In der Therapie geben *Blutungen aller Art*, besonders *Nasenbluten* das Hauptanwendungsgebiet für das Suprarenin ab (Lösung 1 : 1000). Das Suprarenin unterstützt die Wirkung des Kokains ganz außerordentlich; nur darf man mit der Operation nicht zu früh beginnen, sondern muß mindestens 10 Minuten nach Einführung des mit Suprarenin-Kokain getränkten Tampons warten. Bei größeren, in Narkose auszuführenden Operationen, bei *Stirnhöhlen-, Oberkieferhöhlenoperationen, bei Aufmeißelungen des Warzenfortsatzes* spritzt er Suprarenin subkutan ein. Er injiziert stets 0,5 ccm der 1‰igen Lösung und hat noch nie irgendwelche unangenehme Nebenwirkungen erlebt. Die Blutleere tritt nicht sofort ein, sondern erst nach ca. 10 Minuten. Durch die vollkommene Anämie wird nicht nur dem Patienten viel Blut gespart, auch die Operation ist viel leichter ausführbar, da das Operationsfeld frei von Blut bleibt. Selbst in Fällen, in welchen man bei den genannten Operationen in die Tiefe dringt, findet man, daß das Suprarenin auch dort noch vollkommene Anämie erzeugt hat. Verfasser schließt mit den Worten: „Nach meiner festen Überzeugung wird jeder operierende Arzt, der nur ein- oder zweimal eine subkutane Supraremineinspritzung versucht hat, nicht wieder davon abgehen und sie für einen notwendigen Bestandteil jeder Operation halten."

V. Suprarenin in der Urologie und Gynäkologie.

Prof. Dr. v. Frisch (Wiener klinische Wochenschrift No. 31, 1902) füllt bei der zystoskopischen Untersuchung der *Blasenblutungen* zunächst die Blase mit 100 bis 150 ccm der Suprarenin-Lösung von 1:10000 und beginnt dann erst mit Spülungen. Bei der Exstirpation von Tumoren mittels Sectio alta hat er die Tumoren mit der gleichen Lösung bepinselt und nun fast ganz ohne Blutung operiert.

Dr. Chassaignac (Ref.: Monatsschrift für Urologie Heft 9, 1902) empfiehlt die wirksame Substanz der Nebennieren bei Blasen- und Harnröhrenblutungen. Gelegentlich kann sie auch bei Strikturen oder hartnäckiger, schleimiger Sekretion der Urethra von Nutzen sein.

Dr. Bartrina hat die wirksame Substanz der Nebennieren für urologische Zwecke verwendet; besonders *bei Strikturen* hat er mit einem Guyonschen Instillateur ca. 1 ccm der 1‰igen Lösung an die Striktur herangedrückt und durch Massage verteilt.

Dr. Moresco (Gazetta degli Ospedali e delle Cliniche No. 95, 1903; Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift No. 1, 1904) hat das Suprarenin bei *Blasenatonie* bewährt gefunden und zwar in Injektionen von etwa 150 g einer Lösung 1:50000 bis 1:25000, welche bis zu einer Stunde in der Blase verblieb. In mehreren Fällen war die Wirkung eine außerordentlich günstige.

Dr. Dreuw (Münchener medizinische Wochenschrift No. 21, 1904) hat Suprarenin. hydrochl. in Verbindung mit Eukain *bei der Kaustik des Colliculus seminalis* mit bestem Erfolge verwendet. Er verfährt dabei folgendermaßen: Kurz vor der Operation werden 4 ccm einer 1 bis 2%igen Eukainlösung mit 4 ccm einer 1‰igen Suprareninlösung gemischt. Von dieser Mischung spritzt man dann etwa 4 bis 6 ccm in die hintere Harnröhre, nachdem vorher die vordere mit Kaliumpermanganat oder Borsäure ausgespült worden ist, und läßt die Mischung etwa 3 bis 5 Min. einwirken. Hierauf kann man auch noch die vordere Harnröhre durch Kokain resp.

Eukain anästhesieren. Die Anästhesie und Blutleere der hinteren Harnröhre war in den behandelten Fällen eine vollkommene. Weder bei, noch nach der Operation zeigte sich eine nennenswerte Blutung. Die Anästhesie war so gut, daß zwei der Patienten überhaupt nicht glauben wollten, daß bereits gebrannt worden sei. „Nach diesen Versuchen verwende ich bei Kollikuluskaustik an Stelle des teuren Adrenalins nur noch Suprarenin." In letzter Zeit verwandte Verfasser Suprarenin auch mit gutem Erfolge bei Probeexstirpation von Hautstücken nach Vereisung. Die Blutung steht prompt nach kurzer Zeit.

Priv.-Doz. Dr. Paul Asch (Centralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane Bd. XV, Heft 10, 27. Okt. 1904) berichtet über eine bisher nicht beachtete Veränderung, die man in erster Linie beim Urethroskopieren der Harnröhre von Patienten mit chronischem Tripper, dann aber auch bei Prostatikern sehen kann. Es sind dies in der Längsrichtung gelegene Spalten der Schleimhaut mit klaffenden Rändern, die in sonst ganz normal aussehenden Harnröhrenpartien liegen; Verfasser bezeichnet diese Spalten als *Rhagaden der Harnröhre.* Die Therapie dieser Veränderungen ist folgende. Zuerst werden sie mit Jodtinktur betupft, wegen der starken Reaktion höchstens zweimal wöchentlich. Nach ca. fünfmaliger Behandlung mit Jodtinktur ist die Rhagade fast zugeheilt, die Ränder haben sich einander genähert. Nunmehr wird durch Berührung mit Suprarenin sehr bald vollkommene Heilung erzielt. „Ich will hierbei erwähnen, daß mir das Adrenalin zu diesem Zweck versagt hat."

Prof. Dr. R. Kutner (Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1905, No. 24) gibt einen Überblick über das Verhalten des praktischen Arztes bei *Blutungen aus dem Harnapparat.* Neben Ruhe, Eisapplikation und interner Medikation leistet Suprarenin gute Dienste. Es wird entweder mittels Tropfenspritze und Instillationskatheters eine konzentrierte Lösung (1 : 1000) oder mittels einer 150 g Spritze eine Lösung 1 : 10000 injiziert. Höhere Grade der Blutung erfordern eine Durchspülung der Harnröhre mit Suprarenin. Bei plötzlichen, sehr starken Blutungen ist die Blase mit Suprareninlösung zu füllen.

Dr. Cramer (Deutsche medizinische Wochenschrift No. 34, 1903) hat die wirksame Substanz der Nebennieren mit sehr gutem Erfolge bei einem *inoperablen Uteruskarzinom* benutzt. Durch die Anämie erzielte er eine tiefere Einwirkung der Glühhitze beim Kauterisieren, der Ätzschorf wurde dadurch ein festerer, „klingender". Ferner hat er mit der wirksamen Substanz der Nebennieren in der Behandlung des Uterus- und Cervixkatarrhs ganz ausgezeichnete Erfolge gehabt.

Dr. Benno Müller (Wiener klinische Rundschau No. 34, 1904) hat das Anwendungsgebiet des *Suprarenins in der Gynäkologie* dadurch sehr erweitert, daß es ihm gelungen ist, eine Methode zu finden, nach welcher Verbandstoffe (Watte, Gaze) mit der Suprareninlösung 1:100 bis 1:1000, ohne daß letztere Zersetzung erleidet, imprägniert werden. In dieser Form bei *Atonia uteri* oder bei *Blutungen post partum* infolge mangelnder Uteruskontraktionen angewendet, wirkt das Suprarenin in doppelter Weise. Erstens wirkt die Supraveningaze energisch blutstillend, zweitens aber regt die Gaze den Uterus zu Kontraktionen an, und zwar nicht nur durch die Tamponade an sich, sondern auch durch den Einfluß, den das Suprarenin auf die Uterusmuskulatur ausübt; denn das Suprarenin wirkt auf die glatten Muskelfasern des Uterus ebenso kontraktionserregend ein wie auf die der Gefäße.

Dr. Carl Peters (Der Frauenarzt No. 1 und 2, 1904) hat vor der *intrauterinen Ätzung* für 1½ bis 2 Minuten ein mit Watte umwickeltes Hartgummistäbchen eingeführt, welches vorher in eine Suprareninlösung 1:2000 bis 1:3000 getaucht worden war. Die hierdurch erreichte Anämie der Schleimhaut ließ das Ätzmittel (30%ige Formalinlösung) tiefer eindringen und dadurch energischer wirksam werden. Auch bei *Urethritis chronica gonorrhoica* bewährte sich ihm das Suprarenin sehr gut. Die Lösung von 1:2000 auf Watte wurde mit der Sonde eingelegt; durch nachherige Ätzung mit 1%iger Argentum nitricum-Lösung erzielte Peters eine schnelle Rückbildung der Schwellung und Schwinden der Schmerzen. Die stark verdickte Urethra wurde wieder weich und elastisch. Die glänzendsten Erfolge jedoch hatte Peters in 2 Fällen von *akuter Vulvitis* und *Pruritus vulvae et ani.* Die eine Patientin war bereits acht Wochen lang mit den verschiedensten Salben, Waschungen usw. erfolglos behandelt worden. Schon nach

der ersten Applikation war eine wesentliche Besserung zu konstatieren, und die Patientin konnte die Nacht durch schlafen. Nach 11tägiger Behandlung konnte die Kranke als geheilt entlassen werden; die schweren anatomischen Veränderungen an den Genitalien waren fast ganz wieder der Norm gewichen. Auch bei der zweiten Patientin, die seit 4 Wochen an Pruritus vulvae et ani litt, zeigte sich sofort nach der Suprareninanwendung ein erheblicher Nachlaß der Beschwerden. Die Patientin konnte während der Dauer der Behandlung ihrem Berufe nachgehen. Außer mit Suprarenin wurden die erkrankten Stellen nur mit Byrolin eingefettet; die *Rhagaden* wurden mit dem Höllensteinstift nach vorausgegangener Suprarenineinwirkung geätzt.

Dr. Benno Müller (Berliner klinisch-therapeutische Wochenschrift No. 51, 1904) hat 7 Fälle von *hämorrhagischer Endometritis* mittels Tamponade mit Suprareningaze erfolgreich behandelt; der Gazestreifen bleibt 1 Tag lang in der Uterushöhle liegen. Bei starken Menorrhagien injiziert Müller sehr verdünnte Suprareninlösungen in die Muskulatur des Uterus; eine einmalige derartige Injektion bringt die Blutung für 12 bis 24 Stunden zum Stehen; durch mehrfache Wiederholung kann sie ganz zum Verschwinden gebracht werden. Im allgemeinen zieht Verfasser aber die trockene Tamponade mit Suprareningaze vor, da man bei den Injektionen leicht die Maximaldosis (ca. $^1/_{10}$ mg) erreicht. Auch in einigen Fällen von *Pruritus vaginae* leistete ihm das Suprarenin gute Dienste. Ebensogut bewährte sich dem Verfasser das Suprarenin bei *Operationen an der Portio und Vagina;* hier injiziert er die Lösung von 1:10000 und erreicht dadurch eine außerordentlich große Übersichtlichkeit des Operationsfeldes.

Dr. Maximilian Neu (Therapie der Gegenwart 1907, No. 9) hält Nebennierenpräparate für die zur Zeit hervorragendsten Gebärmuttermittel. Intravenöse Injektionen sind in der Therapie unter allen Umständen zu vermeiden.

Die bei den Versuchen mit Suprarenin gewonnenen Erfahrungen des Verfassers sind folgende:

Intravenöse Injektionen sind wegen Intoxikationsgefahr in der Therapie unter allen Umständen zu verwerfen.

In leichteren Fällen genügt die Subkutaninjektion; die perkutane uteromuskuläre Injektion darf zur *Bekämpfung aku-*

ter Blutungen in der Nachgeburtsperiode nur in den extremsten Fällen, bei bestehender Lebensgefahr angewendet werden. Man verwendet dazu eine möglichst frisch hergestellte Suprareninlösung 1:10000. Man sticht zwei Finger breit unter dem Nabel in die Medianlinie durch die mit Äther kräftig desinfizierten Bauchdecken in maximo 1,5 cm tief mit gefüllter Pravazspritze ein. Einzeldosis 0,00001 bis 0,00002 Suprarenin. Der Uterus wird dann augenblicklich steinhart, welche Erscheinung nach spätestens 2 Minuten abklingt, um aber eine ausgesprochene Tonussteigerung folgen zu lassen, so daß es nur geringster mechanischer Reize, wie oberflächlicher Berührung bedarf, um starke Muskelkontraktion hervorzurufen. Um die Gefahr, ein Gefäß anzustechen, zu vermeiden, massiert man vor der Injektion den Uterus. Die Injektion innerhalb der Nachgeburtsperiode ist sehr vorsichtig und langsam auszuführen. Bei leisester Lippenblässe oder leichter Pulsirregularität, (die untrüglichsten Zeichen, daß das Suprarenin direkt in die Blutbahn gelangte), ist die Injektion sofort auszusetzen.

Der Puls ist ebenso wie die Beobachtung des Allgemeinbefindens der Indikator für die therapeutische Dosierung in der Praxis.

Die Indikationen für Anwendung des Suprarenins sind folgende:

a) *Atonien aus Wehenschwäche.* Auch bei atonischen Blutungen leichteren Grades in der Nachgeburtsperiode hält Verf. die subkutan-intramuskuläre Injektion für empfehlenswert (1 bis höchstens 3 Pravazspritzen = 0,0001 bezw. 0,0003 viertel- bis halbstündlich).

b) *Nachblutungen.* Oft wirkt hier die Indikation entscheidend, ob die Blutung auf Retention von Eiteilen beruht oder nicht. In ersterem Falle nämlich hat Suprarenin keinen dauernden Erfolg.

c) *Intrauterine Eingriffe am puerperalen Uterus* (Ausräumung zurückgebliebener Eiteile, Kurettement im Spätwochenbett) können mit aller Vorsicht ausgeführte Portioinjektion bedingen, um die Konsistenzunterschiede deutlicher zu machen und Perforationen zu vermeiden.

d) *Blutungen im Wochenbett* infolge Subinvolution. Sie scheinen nur in den ersten Tagen der Beeinflussung durch Suprarenin zugänglich zu sein. Fortgesetzte Suprarenindosen sind zu vermeiden.

Das Suprarenin ist ein akut wirkendes Mittel und verlangt kritikvolle Medikation. Über die Wehen regularisierende Eigenschaft des Suprarenins liegen noch nicht genügende Erfahrungen vor. Zur Geburtserregung reicht es nicht aus. (Referat aus Deutsche Medizinal-Zeitung No. 8, 1908.)

Dr. Maximilian Neu (Gynäkologische Rundschau 1907, No. 12): Der Nebennierenextrakt wirkt beim Uterus kontraktionserregend sowohl auf die glatte Muskulatur des Organismus selbst als auch auf die Gefäßmuskulatur. Es erfüllt daher alle Anforderungen, welche an ein ideales Hämostatikum gestellt werden. Diese Tatsachen wurden am lebenden Material intra operationem und an überlebenden Uteris geprüft. Bei Ausführung einer *Sectio caesarea*, bei welcher eine Pravazspritze Suprarenin 1:10000 in 3 Einstichen quer über die vordere Uteruswand injiziert wurde, gelang es, den kreisenden Uterus sofort in stürmische Kontraktion zu versetzen, wobei gleichzeitig eine Anämisierung des ganzen Organes zu beobachten war. Es konnte so die Sectio caesarea unter völliger Blutleere durchgeführt werden.

Dr. Maximilian Neu (Archiv für Gynäkologie Band 85, Heft 3) spricht von der Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. Suprarenin, subkutan angewendet, ist sehr wirkungsvoll bei der *Bekämpfung akuter lebensgefährlicher Blutungen in der Nachgeburtsperiode ex atonia uteri.* Für die *Sectio caesarea* ist die uteromuskuläre Applikation geeignet.

Für die intramuskuläre Anwendung ist die Einzeldosis 0,0001, die Gesamtdosis 0,0003 g, entsprechend 1 resp. 3 ccm einer Lösung 1:10000. Unangenehme Nebenwirkungen konnte Neu bei richtiger Anwendung nicht beobachten.

Nachblutungen nach Suprarenineinwirkung sind bei sonstiger, exakter chirurgischer Blutstillung nicht zu befürchten.

(Siehe auch die Arbeiten von Neu unter Suprareninum syntheticum, pag. 573.)

Dr. Maximilian Neu (Zentralblatt für Gynäkologie 1907, No. 50) gibt einige Bemerkungen zu dem Aufsatz v. F. Käßmann, ibidem 1907, No. 44, als Beitrag zur Behandlung der *Osteomalacie* mittels Nebennierenpräparate, nach Bossi. Er empfiehlt dabei eindringlich, die maximale Einzeldosis von

0,0001 Suprarenin nicht zu überschreiten, und gibt als maximale Gesamtdosis pro die 0,0003 g Suprarenin an.

VI. Suprarenin in der inneren Medizin.

Dr. Deckers und Dr. Meeßen (Gazette Médicale Belge, 15. Januar 1903) haben einen fast hoffnungslosen Fall von *Purpura haemorrhagica* bei einer Frau mit Blutungen aus Mund, Nase, Rektum und Uterus durch subkutane Injektionen der wirksamen Substanz der Nebennieren geheilt. Verfasser haben mit ½ mg begonnen und sind, als das Mittel gut vertragen wurde, bis auf 3 mg gestiegen.

Dr. E. Aronsohn (Deutsche medizinische Wochenschrift, 15. Januar 1903) hat mit Einpinselungen von 1‰iger Lösung der wirksamen Substanz der Nebennieren *Anfälle von Respirationsasthma* sofort kupiert. Die wirksame Substanz der Nebennieren wirkt hier ebensogut wie Kokain.

Dr. Colemann (Medical News, New York, März 1902) hat Nebennierensubstanz mit gutem Erfolge bei Applikation per os in Fällen von *Hämatemesis, Hämoptoe und bei Blutungen aus Uterusfibromen* angewandt.

Dr. Bott (Vereinsblatt der Pfälzischen Ärzte, November 1904) berichtet über einen mit Suprarenin behandelten Fall von *Morbus maculosus Werlhofi.* Bei einer 15 jährigen phthisischen Patientin traten im Anschluß an eine fieberhafte Darmerkrankung Blutungen in der Haut auf, die sich zuerst auf die Extremitäten beschränkten. Dann zeigten sich auch am Rücken und Bauch sehr zahlreiche Blutflecken, so daß die Haut der Extremitäten und des ganzen Rückens vollständig mit Blutflecken übersät war. Allmählich wurde der Urin trübe, bluthaltig, schließlich wurde sowohl mit dem Urin als auch mit dem Stuhlgang fast reines Blut entleert, ebenso erbrach die Patientin täglich mehrmals Blut. Der Zustand wurde, da alle gebräuchlichen Mittel versagten, immer verzweifelter. Nach 14 tägigem Bestehen der Erkrankung entschloß sich Bott zur innerlichen Darreichung von Suprarenin; er gab 2,5 g der 1‰igen Lösung auf 100 g Wasser und ließ alle Stunden einen

Kaffeelöffel davon nehmen. „Der Erfolg war einfach wunderbar. Schon am nächsten Tage sistierte das Erbrechen, die Blutmenge im Urin und Stuhlgange wurde geringer. Nach wenigen Tagen waren Urin und Stuhl vollständig normal; es traten keine neuen Blutflecken mehr auf, die Resorption der alten ging vielmehr sehr rasch vonstatten, das Resorptionsfieber verschwand, und das Allgemeinbefinden hob sich rasch wieder." Verfasser gab noch 8 Tage täglich 6 bis 7 Kaffeelöffel voll; im ganzen wurden 7,5 g der 1‰igen Suprareninlösung verbraucht. Infolge der überraschend günstigen Wirkung des Suprarenins liegt nach Bott der Gedanke nahe, daß der Morbus maculosus Werlhofi auf einer Störung in der Funktion der Nebenniere beruhe, und daher die Behandlung mit Suprarenin eine spezifische Organotherapie darstelle.

Dr. Benno Müller (Berliner klinisch-therapeutische Wochenschrift No. 51, 1904) hat von inneren Erkrankungen besonders *Herzleiden* und *innere Blutungen* erfolgreich mit Suprarenin behandelt. Er bevorzugt auch hierbei die subkutane Injektion, während er von der innerlichen Darreichung nicht zu viel erhofft. Bei innerlichen Blutungen empfiehlt er als einmalige Dosis zur subkutanen Injektion $^1/_4$ bis $^1/_2$ ccm einer Suprareninlösung von 1 : 10000 (= 0,025—0,05 mg). Diese Injektionen können im Bedarfsfalle mehrmals täglich wiederholt werden.

Dr. Walter Spitzmüller (Wiener medizinische Wochenschrift No. 40, 1905) hat bei einem verzweifelten Fall von *Trigeminus-Neuralgie* eine Kokain-Suprarenin-Lösung in die befallenen Nervenstämme injiziert, und zwar jeweils $^1/_2$ Pravazspritze der Lösung: Cocain. muriat. 0,3 g, Aqu. dest. 20,0 g, Suprarenin gtt. VI. Der Erfolg war ein geradezu verblüffender. Die Schmerzen verschwanden sofort. Sie kehrten zwar nach etwa 12 Stunden wieder, konnten aber durch erneute Injektionen stets wieder beseitigt werden. Nach 9 Injektionen verschwanden die Schmerzen definitiv und kehrten bis jetzt, nach etwa $6^1/_2$ Monaten, nicht wieder.

Dr. Franz Weismann (Ärztliche Reformzeitung, 1. November 1905), hat eine *schwere traumatische Magenblutung* mit Suprarenin gestillt. Ein Arbeiter hatte beim Heben eines überschweren Steines, am Ende des Brustbeines plötzlich einen heftigen Schmerz verspürt und bald dar-

auf sehr starkes Bluterbrechen bekommen. Dieses wiederholte sich mehrfach, und schließlich trat eine so schwere Blutung ein, daß Verfasser sie für tödlich hielt. Nun gab er dem Patienten eine Supratenininjektion, die bewirkte, daß nur noch geringere Mengen von Blut erbrochen wurden. Da die Blutung aber auch am nächsten Tage nicht ganz stand, erhielt der Patient noch eine zweite und dritte Injektion, und diese stillte die Blutung definitiv, obwohl der Brechreiz noch weiter anhielt. „Auffallend war das Verhalten des Pulses. Bald nach der ersten Injektion wurde der vorher ungemein kleine und weiche Puls etwas voller und kräftiger, um nach der dritten Einspritzung ganz voll und kräftig zu werden, bei normaler Schlagzahl. Die innerhalb 24 Stunden injizierte Menge Suprarenin betrug 3 ccm der Lösung 1:1000." Nach Ansicht des Verfassers dürfte das Suprarenin auch in verzweifelten Fällen von Darm-, Lungen- und Gebärmutterblutungen ausgezeichnete Dienste leisten.

Dr. Röhmer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 46) rät zur Anwendung von Suprarenin gegen *Krisen der Tabiker.* Auf der zweiten Jahresversammlung deutscher Nervenärzte zu Heidelberg 1908 gab er an, daß von Suprareminlösung (1:1000) *bei gastrischen Krisen* 3mal täglich 6 Tropfen in 20 ccm Wasser, bei *Analkrisen* als Einlauf gegeben werden sollten.

Dr. M. John (Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 24) sah, daß Patienten *bei schweren Herzinsuffizienzen* in hoffnungslosen Situationen, wo alle therapeutischen Maßnahmen erfolglos geblieben waren, und selbst Strophantin, Koffein, Kampfer usw. sich als absolut wirkungslos erwiesen hatten, durch intravenöse Supratenininjektion noch am Leben erhalten werden konnten. „Als erste auffallende Erscheinung noch während der Injektion macht sich ein stets zu beobachtendes, ganz charakteristisches Blaßwerden des Gesichtes und der Schleimhäute bemerkbar, das aber kaum jeweils länger als 2–3 Minuten anhält. Etwa zur selben Zeit steigt der Blutdruck meist erheblich an." Er injizierte intravenös entweder 1 ccm der Supraremnlösung (1:1000), oder verdünnte diese Menge noch mit 9 ccm physiologischer Kochsalzlösung. Autor führte dann noch folgendes aus: „Es wird Aufgabe weiterer Versuche sein, festzustellen, ob nicht schon weit ge-

ringere Dosen als die bis jetzt meist verwendeten, eine durchgreifende Wirkung erzielen. Einige Beobachtungen drängen mich zu der Annahme, daß schon durch 0,2—0,4 ccm der Stammlösung (1:1000), bzw. 2—4 ccm der auf 1:10000 weiter verdünnten Stammlösung, eine eklatante Wirkung erzielt werden kann. Sollte sich diese Annahme bestätigen, so ist man vielleicht eher berechtigt, nötigenfalls mehrere Injektionen an einem Tage vorzunehmen und sie an den folgenden Tagen zu wiederholen."

VII. Suprarenin bei Heufieber, Keuchhusten und Diphtherie.

Prof. Dr. Otto Schwarz (Münchener medizinische Wochenschrift No. 22, 1905) bemerkt zur Behandlung der *Heufieber-Konjunktivitis*, daß er im letzten Jahre mehrere Fälle dieser Erkrankung erfolgreich mit Kokain-Suprarenin behandelt hat, Cocain. muriat. 0,2, Solut. Suprarenin. hydrochlor. (1:1000) 1,0, Aqu. dest. ad 10,0; täglich 2- bis 3malige Einträuflung beseitigte die Beschwerden so gut wie vollständig, so daß die Kranken sich keine Beschränkung im Ausgehen aufzuerlegen brauchten. Die Erscheinungen von seiten der Nase machten sich gleichfalls kaum mehr bemerklich; Niesen trat auch im Freien sehr wenig auf. Die Einträuflung in den Bindehautsack kommt offenbar durch die Tränenleitung auch in der Nase zur Wirkung. Bemerkenswert ist, daß zwei der Patienten vorher Dunbars Pollantin ohne Erfolg versucht hatten.

Dr. Mohr (Münchener medizinische Wochenschrift No. 34, 1906) gibt einen Beitrag zur Ätiologie und Therapie des *Heufiebers*: „Von äußerlichen Mitteln glauben wir auf Grund eigener Erfahrung, sowie der von unseren Kranken gemachten Angaben die Behandlung der Schleimhäute mit Nebennierenpräparaten, wie z. B. dem Suprarenin, eventuell in Verbindung mit Kokain, empfehlen zu können. Natürlich muß die Applikation vorsichtig und unter ärztlicher Kontrolle vorgenommen werden."

Siehe auch Prof. Dr. Königshöfer pag. 541.

Dr. Oswaldo Federici (La Clinica Medica Italiana Heft 11, 1907) zeigt die mit Suprarenin bei *Keuchhusten* erzielten Resul-

tute, die er durch 44 Fälle aus seiner eigenen Praxis ergänzt und zufolge deren er zur weiteren Anwendung des Mittels auffordert. Irgendwelche Kontraindikationen bestehen bei Keuchhusten nicht; von besonderem Werte ist Suprarenin bei Komplikationen. Das Mittel muß andauernd verabreicht werden, selbst noch einige Tage nach scheinbarer Heilung. Kinder erhalten pro dosi 2—4 Tropfen, Erwachsene 8—9 Tropfen der Suprarenin-Lösung 1:1000. Die Medikation wurde stets gut vertragen.

Dr. F. G. Crookshank (The Lancet 1908, pag. 1237) teilt seine Erfahrungen mit, die er während zwei Jahre bei *Diphtherie* mit Strychnin und Suprarenin gemacht hat, besonders dann, wenn eine Behandlung per os oder per anum unmöglich war, wenn Erbrechen oder Herzunregelmäßigkeiten bestanden. Er injizierte subkutan je nach Schwere des Falles 0,00065 g Strychnin. sulfuric und 0,000325 g Suprarenin. hydrochloric. in Lösung und wiederholte dies alle 2—3—4 Stunden. Interne Medikation wurde dann völlig unterlassen. Autor ist mit seinen Erfolgen äußerst zufrieden.

VIII. Suprarenin in der Zahnheilkunde.

Prof. Dr. H. Braun (Berliner Klinik, Sammlung klinischer Vorträge Heft 187, 1904) schreibt: „Ich glaube wohl sagen zu dürfen, daß die Frage einer gefahrlosen Lokalanästhesie bei *Zahnextraktionen* durch die Anwendung von Kokain-Suprarenin-Mischungen befriedigend gelöst ist, soweit das überhaupt möglich erscheint. 0,01 bis 0,015 g Kokain werden in 1 bis 2 ccm Kochsalzlösung unter Zusatz von 2 bis 3 Tropfen Suprareninlösung gelöst. Von dieser Lösung wird die Hälfte vor, die andere Hälfte hinter dem zu extrahierenden Zahn, ungefähr in der Höhe der Zahnwurzel, möglichst nahe an dem Periost injiziert. Nach einer Wartezeit von etwa 5 Minuten kann der Zahn, mag er pulpitisch oder periostitisch erkrankt sein, völlig schmerzlos extrahiert werden, vorausgesetzt, daß eine regelrechte Injektion möglich war."

Auch in seinem Handbuch der Lokalanästhesie (Leipzig 1906, pag. 277 ff.) sagt Prof. H. Braun: „Eine befriedigende Lösung des Problems einer gefahrlosen Lokalanästhesie bei

Zahnextraktionen ist erst durch die Einführung der Kokain-Suprareningemenge ermöglicht worden. Hinsichtlich der anästhesierenden Fernwirkung auf die in dem Kieferknochen verlaufenden Nerven bei submuköser Injektion kann keins der älteren Verfahren mit der Anwendung von Kokain-Suprareningemengen konkurrieren. Aber auch die Anästhesierung des Nervus mandibularis ist nunmehr zu einem bei einiger Übung sicheren und brauchbaren Anästhesierungsverfahren geworden." Verfasser rät, bei Zahnextraktionen die Dosis von 0,02 g Kokain mit 0,2 mg Suprarenin (= 4 Tropfen der Lösung 1:1000) nicht zu überschreiten.

Zahnarzt Dr. Max Lewin (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift No. 16, 1904) beschreibt unter dem Titel: „Das Suprarenin, ein ideales Extraktions- und Dentinanästhetikum" seine Erfahrungen mit den nach Vorschrift von Prof. H. Braun dargestellten Tabletten von Kokain-Suprarenin. Jede dieser Tabletten enthält 0,01 g Kokain, 0,00013 g Suprarenin. boric., 0,009 g Kochsalz. „Ich habe die Anwendung dieser Supraremintabletten nicht nur auf die Zahnextraktion beschränkt, sondern auch mit bestem Erfolge zur Dentinanästhesie angewendet und zwar mit solchem Erfolg, daß ich ohne weiteres behaupten kann, daß Suprarenin in der angegebenen Tablettenform zum mindesten allen vielfach gepriesenen Mitteln gleichkommt."

Zu Extraktionen injiziert Lewin die Lösung von einer der oben angegebenen Tabletten in 1 ccm sterilem Wasser und zwar an der lingualen und bukkalen Seite des Unter- oder des Oberkiefers. Er ist mit diesen Injektionen in allen Fällen von Extraktionen ausgekommen. Zur Anästhesierung des Dentins und der Pulpa im Oberkiefer genügt meist $^1/_2$ ccm der genannten Lösung, welche an der Außenseite injiziert wird. Bei den Molaren muß man dagegen 1 ccm und zwar an der Innenseite einspritzen. Im Unterkiefer reicht die Terminalanästhesie häufig nicht aus, um absolute Schmerzlosigkeit des Dentins zu erzeugen; hier muß man die Leitungsanästhesie anwenden. Verfasser schließt seine Arbeit mit den Worten: „Wer alle Vorsichtsmaßregeln beobachtet und auch die Injektionstechnik sich genügend angeeignet hat, der wird in dem Suprarenin dann ein Medikament gefunden haben, das ihm manche Erleichterung in der Praxis verschafft, ohne daß er irgendwelche üble Nachwirkungen zu befürchten hat."

Dr. Otto Hübner (Österreichische Zeitschrift für Stomatologie Heft 10, 1904) berichtet ebenfalls über die ausgezeichneten Erfolge, die er mit dem Kokain-Suprareningemenge erzielt; er verwendet eine Lösung, die in 1 ccm 0,005 g Cocain. hydrochlor., 0,0001 g Suprarenin. hydrochlor. und 0,009 g Natr. chlorat. enthält. Besonders eingehend hat er sich mit der Frage beschäftigt, wie man am besten in der *Zahnheilkunde Leitungsanästhesie*, vor allem zur Erreichung einer vollkommenen Dentinanästhesie, erzeugen könne. Auf Grund ausgedehnter, anatomischer Studien hat er festgestellt, daß man am Oberkiefer je ca. ein ½ cg Kokain unter Zusatz von 1—2 Tropfen der Suprareninlösung am Foramen infraorbitale (ca. ½ cm unterhalb des unteren Augenhöhlenrandes) und an den Foramina alveolaria (ca. 2 cm oberhalb des bukkalen Alveolarrandes eines oberen Weisheitszahnes) injizieren muß. Der Erfolg ist hier fast stets ein sehr guter. Viel schwieriger ist die Leitungsanästhesie am Unterkiefer, gelingt jedoch meist auch hier, wenn man in folgender Weise vorgeht: Die genannte Suprarenin-Kokainmischung wird ebenfalls an zwei Stellen injiziert; zuerst sticht man ca. 1½ cm über dem Alveolarrande des Weisheitszahnes am inneren Kieferrande ein; am Kiefer entlanggehend fängt man an, die Lösung zu entleeren, sobald man etwa 1½ cm in die Tiefe gedrungen ist; man geht dann noch weiter bis ca. 2½ cm in die Tiefe und entleert hier den Rest der Flüssigkeit. Die zweite Injektionsstelle am Unterkiefer liegt ca. 1 bis 1½ cm über dem Kieferrande ungefähr an der Wurzelspitze des zweiten Bicuspidalis. Beim Oberkiefer trat die Wirkung meist schon nach 5 Minuten ein, beim Unterkiefer erst nach 15 bis 20 Min. Der Verbrauch an Suprarenin-Kokainlösung war sehr gering: 0,5 bis 1,2 ccm.

Dr. Eduard Urbantschits (Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde, April 1905) berichtet aus dem k. k. zahnärztlichen Universitäts-Institut in Wien über seine Versuche mit den Braunschen Suprarenin-Kokain-Tabletten bei Erkankungen der Pulpa. Er schreibt: „Bei den einwurzeligen Zähnen ergaben die Injektionen ein überraschend günstiges Resultat. Nur in einem einzigen Falle gelang es mir nicht, die Pulpa zu extrahieren. Die Patienten gaben fast allgemein an, keine oder nur sehr geringe Schmerzen beim Exkavieren und Aufbohren der Pulpahöhle resp. der Kanäle, beim Eingehen mit der Nadel oder bei der Ex-

traktion selbst verspürt zu haben." Verfasser faßt seine Erfahrungen folgendermaßen zusammen: „In den Braunschen Kokain-Suprarenin-Tabletten wäre nach den bisher erzielten Resultaten ein Mittel gegeben, welches in den indizierten Fällen die Arseneinlage vollkommen zu ersetzen imstande ist. Über die Erfolge mit diesem Präparate bei Zähnen des Unterkiefers möchte ich mich noch nicht definitiv aussprechen, da ich über keine genügende Anzahl von Fällen verfüge. Es ist jedoch anzunehmen, daß die Wirkung auch hier eine befriedigende sein wird."

Dr. B. Sachse (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1905, Jahrgang VIII, No. 45) hat Novocainlösungen mit Suprareninzusatz für Zwecke der *zahnärztlichen Praxis* erprobt. Er benutzt zu Extraktionen 2%ige, zu allen sonstigen Zwecken die 1%ige Lösung. Mit dieser Kombination ist er ganz außerordentlich zufrieden. Die Extraktionswunden, die nach Kokain-Suprarenin leicht geschwollene und gerötete Ränder haben und langsamer verheilen, sehen bedeutend besser aus und verheilen reaktionslos. „Viel wichtiger aber ist diese Reizlosigkeit bei Injektion ins gesunde Gewebe behufs Erzielung von Dentinanästhesie. Ich habe oft die Patienten nach Kokain-Suprarenin-Injektion über tagelange Empfindlichkeit des injizierten Gewebes klagen gehört, ja ich habe Fälle gehabt, in denen sich die Patienten die Wiederholung der Injektion verbaten. Das kommt nach meinen Erfahrungen bei Novocain nicht vor, das Gewebe zeigt keinerlei Reizerscheinungen. Die allen bekannten Nebenerscheinungen nach Kokain-Suprarenin-Injektion, vom leichten Herzklopfen bis zum schweren Kollaps, scheinen vollständig zu fehlen. Patienten, welche nach Kokain-Suprarenin lebhafte Nebenerscheinungen hatten, vertrugen Novocain ausnahmslos gut." Verfasser schließt aus seinen Erfahrungen mit Novocain-Suprarenin, daß die bei Verwendung von Kokain-Suprarenin-Lösungen beobachteten Nebenerscheinungen mehr auf das Konto des Kokains als der Nebennierenpräparate zu schreiben sind. „Ich habe oft nach nur ½%igen Kokainlösungen mit 1 Tropfen Suprareninlösung mehr Nebenerscheinungen auftreten sehen, als jetzt nach reichlichster Injektion von 2%iger Novocainlösung mit 3 Tropfen Suprareninlösung." Für die Praxis empfiehlt er bei Extraktionen 1 bis 5 ccm der 2%igen Novocainlösung mit Zusatz von 2 bis 5 Tropfen der Supra-

reninlösung (1 : 1000) zu injizieren. Für Dentinanästhesie genügt die 1%ige Lösung mit entsprechendem Suprareninzusatz (nicht mehr als 3 Tropfen).

Dr. Schuppenhauer (Medico 1906, No. 23) rät zur Anwendung von Suprarenin zur *Behandlung hämophiler Blutungen*, da er in einem Falle von 7 Stunden lang unaufhörlich bestehender Blutung hiermit eklatante Wirkung erzielte. Es handelte sich bei einer Bluterin um den Versuch einer *Zahnextraktion*, die jedoch mit Eintreten der Blutung eingestellt werden mußte. Wattetampons und Kompressionen waren ohne jeden Einfluß geblieben, weshalb der Zahnarzt sich genötigt sah, die Patientin dem Arzte zuzuschicken, der die Blutung mit Suprarenin bald zum Stehen brachte. Eine neue Blutung trat auch nach der zwei Tage später erfolgten Entfernung des Tampons nicht mehr ein.

Literaturauszug

siehe unter

Suprareninum syntheticum pag. 574 ff.

L.-Suprareninum syntheticum

(Synthetisches L.-Suprarenin)

(Das durch chemischen Aufbau dargestellte wirksame Prinzip der Nebennieren)

(o.-Dioxyphenyläthanolmethylamin).

$(OH)_2 \cdot C_6H_3 \cdot CH\,OH \cdot CH_2 \cdot NH(CH_3)$

Kein anderes Arzneimittel hat, vom Momente seines Erscheinens an, das Interesse der Ärzte, Pharmakologen, Physiologen und Chemiker in gleich hohem Maße angeregt, wie das Suprarenin. Die eingehendsten Untersuchungen wurden angestellt, um die Zusammensetzung dieses wertvollen Körpers völlig aufzuklären.

Nachdem hierüber die Ansichten der Forscher lange Zeit auseinander gingen, führten die Versuche schließlich zu der Erkenntnis, daß dem Suprarenin zweifelsohne die folgende Konstitutionsformel zukommen müsse, deren Richtigkeit durch die von Stolz aufgefundene Synthese und seine im Verein mit Flaecher durchgeführten Arbeiten dann auch endgültig bestätigt wurde.

<u>Konstitutionsformel.</u>

```
          OH
          |
          C
        /   \
  H — C       C — OH
      |       |
  H — C       C — H
        \   /
          C
          |    H
          C  < CH2 · NH(CH3)
               OH
```

Damit war nun auch die Basis für den synthetischen Aufbau des Suprarenins gegeben. Aber erst nach langer Mühe glückte es uns, jenes Problem völlig zu lösen und einen

Körper darzustellen, welcher mit der aus Organen gewonnenen Substanz hinsichtlich des chemischen und physiologischen Verhaltens vollkommen identisch ist. — Hans Meyer, Loewi und Biberfeld führten die experimentellen Versuche mit dem synthetisch dargestellten, optisch inaktiven Suprarenin an Kaninchen aus und fanden in Übereinstimmung, daß die pharmakologischen Eigenschaften der optisch inaktiven Substanz und der aus Organen gewonnenen gleich sind. Cushny übertrug diese Versuche auf Hunde. Bei dieser Tierspezies stellte er fest, daß die synthetische Razemform, d. h. die optisch inaktive Modifikation des Suprarenins, in bezug auf Blutdrucksteigerung der physiologischen, aus Organen gewonnenen Substanz quantitativ nicht gleichkommt. Dies ist darauf zurückzuführen, daß die optisch inaktive Form zu gleichen Teilen aus Links- und Rechts-Suprarenin besteht, welch letzteres eine geringere Wirksamkeit besitzt als die Links-Komponente. Flaecher gelang es, eine vollkommene Spaltung des optisch inaktiven Suprarenins durchzuführen und dasselbe in das aktive D.-(dextrogyre) und L.-(lävogyre)Suprarenin zu zerlegen. Dieses, den polarisierten Lichtstrahl nach links ablenkende L.-Suprarenin stimmt nach den Resultaten Abderhaldens und den bestätigenden Versuchen Cushnys in seinen chemisch-physikalischen und in seinen physiologischen Eigenschaften qualitativ und quantitativ mit den besten, aus Nebennieren gewonnenen Präparaten überein. Es übertrifft diese aber an Konstanz der Wirkung und an Haltbarkeit.

So ist also nun der synthetische Aufbau eines Körpers, der in allen Disziplinen der Medizin von eminentem Werte geworden ist, bis auf den letzten Schlußstein in einwandsfreier Weise geglückt.

Die Vorteile eines absolut chemisch reinen, aus seinen Molekularbestandteilen aufgebauten Körpers, vor einem solchen, der aus tierischen Organen gewonnen wird, sind ohne weiteres einleuchtend.

Darstellung. Durch Einwirkung von Chloracetobrenzkatechin auf Methylamin entsteht das Methylaminoacetobrenzkatechin. Letzteres wird mit Natriumamalgam zu synthetischem Suprarenin reduziert.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Fast weißes, feinkörniges, geruchloses Kristallmehl, in Wasser, Weingeist und Äther nahezu unlöslich. Schmelzpunkt 207—208°.

Identitätsreaktionen. Sie sind die gleichen, wie sie für das aus Nebennieren hergestellte Suprarenin angegeben sind. (Siehe pag. 531.)

<u>Prüfung.</u> Wird 0,1 g Suprarenin. synth. mit verdünnter Schwefelsäure neutralisiert, und die Lösung auf einem Uhrglase bei niederer Temperatur eingedampft, so darf keine Kristallbildung eintreten.

0,1 g synthetischen Suprarenin darf nach dem Verbrennen auf dem Platinblech keinen Rückstand hinterlassen.

<u>Pharmakologisches.</u> Nicht nur die chemische, sondern auch die pharmakodynamische Untersuchung des synthetischen L.-Suprarenins ergab, daß es vollständig identisch mit dem aus Nebennieren hergestellten Suprarenin ist. Seine Wirkung ist eher etwas zuverlässiger als die des letzteren, was jedenfalls durch die absolute chemische Reinheit der synthetischen Substanz bedingt ist. Der blutdrucksteigernde, gefäßverengernde und pupillenerweiternde Effekt, wie auch die diuretische Wirkung, sind also die gleichen, wie bei den aus Nebennieren hergestellten Präparaten.

<u>Indikationen und Dosierung</u> des synthetischen Suprarenins sind die gleichen wie die beim Organ-Suprarenin (siehe pag. 522 ff.), da beide Substanzen in jeder Beziehung absolut identisch sind.

Suprareninum syntheticum kommt in folgenden Formen und Packungen in den Handel:

1. L.-Suprareninum syntheticum in Röhrchen à 0,05 g.

Diese Substanz ist, da sie die freie Base darstellt, als solche unlöslich in Wasser.

2. L.-Suprareninum synth. bitartaricum in Röhrchen à 0,091 g (entsprechend 0,05 g Suprarenin-Base).

Von den wasserlöslichen Suprareninsalzen ist das Bitartrat das in Substanz am besten haltbare.

3. Solut. L.-Suprarenin. synthetic. hydrochloric. 1 : 1000.

Sterile, gebrauchsfertige Lösung, hergestellt mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9% NaCl), welche zur besseren Haltbarkeit noch 0,6 ‰ Thymol enthält. Gehalt an Suprarenin. synthetic. puriss. 1 ‰.

Fläschchen zu 5, 10 und 25 ccm.

Kartons mit 10 Ampullen à 1 ccm.

4. Tabletten à 0,001 gr L.-Suprarenin. synthetic., in Röhrchen zu 20 Stück.

Eine Tablette gibt, in 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung oder Wasser gelöst, eine Suprarenin-Lösung 1 : 1000.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) (Originalpackung). à 5, 10, 25 ccm oder Karton mit 20 Ampullen à 1 ccm	Chirurgie, Dermatologie, Laryngologie, Ophthalmologie, Rhinologie, Otologie.
Rp. (2) Suprarenin. boric. cryst. . . . . . 0,005 (Originalpackung).	
Rp. (3) Suprarenin. cryst. puriss. . . . . . 0,05 od. Suprarenin. synthetic. puriss. . . . 0,05 (Originalpackung).	
Rp. (4) Tabl. Suprarenin. synth. cont. 0,001 Nr. XX (Originalpackung.) S. Eine Tablette, in 1 ccm Wasser od. physiologischer Kochsalzlösung gelöst, entspricht einer Lösung 1:1000.	
Rp. (5) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 5,0 Solut. Natrii chlorat. (0,9% ig) . . . . . 45,0 MDS. Solut. Suprarenin. hydrochlor. 1:10000.	
Rp. (6) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 2,5—5,0 Solut. Natrii chlorat. (0,9% ig) 22,5—20,0 MDS. Solut. Suprarenin. hydrochlor. 1:10000 resp. 1:5000.	Gynäkologie, Urologie, Uterus- und Blasenblutungen, Strikturen.
Rp. (7) Tabl. Novocain.-Suprarenin. A. Nr. X (Originalpackung): cont.: Novocain. . . 0,125 Suprarenin. . . 0,00012 S. Eine Tablette nach Bedarf in 25 resp. 50 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen. (Braun).	Infiltrationsanästhesie.

Verordnung	Indikationen
Rp. (8) Solut. Novocain.-Suprarenin. A. 0,5% (Originalpackung) in Fläschchen à 25 ccm; cont.: Novocain. . . 0,125 Suprarenin. (1:1000) 2½ gutt. Natrii chlorat. . . 0,225 Aqu. dest. steril. ad 25,0 (Braun).	Infiltrationsanästhesie.
Rp. (9) Tabl. Novocain.-Suprarenin. B. Nr. X (Originalpackung): cont.: Novocain. . . 0,1 Suprarenin. . . 0,00025 S. Eine Tablette, nach Bedarf in 5 resp. 10 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen. (Braun).	Zentrale Leitungsanästhesie.
Rp. (10) Solut. Novocain.-Suprarenin. B. 2% (Originalpackung) in Ampullen à 5 ccm; cont.: Novocain. . . 0,1 Suprarenin. (1:1000) 5 gutt. Natrii chlorat. . . 0,025 Aqu. dest. steril. ad 5,0 (Braun).	
Rp. (11) Tabl. Novocain.-Suprarenin. C. Nr. XX (Originalpackung): cont.: Novocain. . . 0,15 Suprarenin. . . 0,00025 S. 3 Tabletten in 3 ccm dest. sterilis. Wasser zu lösen, 2 ccm dieser Lösung zur Medullaranästhesie und bei Operationen am Damm und den Genitalien, 2,5 ccm bei Operationen an den Beinen und in der Leistengegend, 2,5–3 ccm bei Laparotomien.	Medullaranästhesie.
Rp. (12) Solut. Novocain.-Suprarenin. C. 5% (Originalpackung) in Ampullen à 3 ccm; cont.: Novocain. . . 0,15 Suprarenin. (1:1000) 3 gutt. Aqu. dest. steril. ad 3,0 S. Wie vorstehend.	

Verordnung	Indikationen
Rp. (13) Solut. Novocain.-Suprarenin. 10 % (Originalpackung) in Ampullen à 2 ccm; cont.: Novocain . . . 0,2 Suprarenin. (1:1000) 5 gutt. Natrii chlorat. . . 0,012 Aqu. dest. steril. ad 2,0 S. 1,25—1,5—1,8 ccm je nach gewünschter Ausdehnung der Anästhesie zu injizieren (Sonnenburg).	Medullaranästhesie.
Rp. (14) Tabl. Novocain.-Suprarenin. E. Nr. XX (Originalpackung); cont.: Novocain . . . 0,1 Suprarenin. . . 0,00005 S. Eine Tablette nach Bedarf in 1 resp. 2 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu lösen.	Zahnärztliche Praxis.
Rp. (15) Solut. Novocain.-Suprarenin. E. 2 % (Originalpackung) in Ampullen à 2 ccm; cont.: Novocain. . . . . 0,2 Suprarenin. (1:1000) 3 gutt. Natrii chlorat. . . 0,009 Aqu. dest. steril. ad 2,0 S. Zu Zahnextraktionen ½ ccm an der Außenseite und ½ ccm an der Innenseite der Alveole zu injizieren.	Zahnärztliche Praxis.
Rp. (16) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gutt. X—XL Aqu. dest. . . . . 60,0 MDS. Alle 5 Min. 1 Kaffeelöffel voll zu nehmen.	Magen- und Darmblutungen.
Rp. (17) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 10,0 adde Zinc. sulfuric. 0,025 MDS. Augentropfen; zu Händen des Arztes.	Ophthalmologie.
Rp. (18) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Zinc. sulfuric. . . . 0,025 Aqu. dest. . . ad 10,0 MDS. Augentropfen.	Ophthalmologie.
Rp. (19) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 10,0 adde Novocain. 0,5—1,0 MDS. Augentropfen; zu Händen des Arztes.	Ophthalmologie.
Rp. (20) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Novocain. . . . . . 0,5 Aqu. dest. . . . ad 10,0 MDS. 5%ige Novocain-Suprarenin-Lösung zum Eintröpfeln in das Auge nach Vorschrift.	Ophthalmologie.
Rp. (21) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 10,0 adde Cocain. muriat. 0,2 MDS. Augentropfen; zu Händen des Arztes.	Ophthalmologie.
Rp. (22) Sublimat. . . . . . 0,001 solve in Aqu. dest. 8,0 adde Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 2,0 MDS. Augentropfen.	Ophthalmologie.
Rp. (23) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Cocain. muriat. . . 0,2 Aqu. dest. . . . ad 10,0 MDS. 3 mal täglich in das Auge einzuträufeln (Schmidt).	Heufieber-Konjunktivitis.
Rp. (24) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gtt. X Novocain. . . . . 0,1—0,2 Aqu. dest. steril. . . 10,0 MDS. Augentropfen.	Entfernung von Fremdkörpern, Kauterisation am Auge.
Rp. (25) Solut. Suprarenin. hydrochlor. oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gtt. X Cocain. muriat. . . . 0,1 Aqu. dest. steril. . . 10,0 MDS. Augentropfen.	Entfernung von Fremdkörpern, Kauterisation am Auge.

Verordnung	Indikationen
Rp. (26) Solut. Supraren. hydrochlor., oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gutt. XX–L Solut. Hydrargyr. cyanat. (1:2000) . . . . . . 10,0 MDS. Augentropfen; 6 bis 8mal täglich nach Vorschrift einzuträufeln.	Episkleritis, Frühjahrskatarrh.
Rp. (27) Acid. boric. . . . . . 0,2 Cocain. muriat. . . . 0,1 Solut. Suprarenin. (1:1000) . . . . 1,0 Vaselin. americ. alb. ad 10,0 M. f. ungt. DS. Augensalbe; 4 bis 5mal täglich nach Vorschrift in Nase und Auge einzureiben (Königshöfer).	Heufieber.
Rp. (28) Cocain. hydrochl. . 0,15 Resorcin. . . . . . 0,3 Solut. Suprarenin. (1:1000) . . . . . 4,0 Glycerin. . . . . . 2,0 Aqu. camphorat. ad 30,0 MDS. 4–5mal tägl. als Spray für die Nase zu gebrauchen (Fletcher).	Heufieber.
Rp. (29) Solut. Supraren. hydrochlor., oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gutt. XX Novocain. . . . . 0,4 Zinc. sulfuric. . . . 0,025 Aqu. dest. steril. 20,0 MDS. 2–8mal täglich in das Auge einzuträufeln, nach Vorschrift.	Als Adstringens bei chronischer und Diplobakken-Konjunktivitis.
Rp. (30) Solut. Supraren. hydrochlor., oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) gutt. XX Cocain. muriat. . . 0,2 Zinc. sulfuric. . . 0,025 Aqu. dest. steril. 20,0 MDS. 2–8mal täglich in das Auge einzuträufeln, nach Vorschrift.	Als Adstringens bei chronischer und Diplobakken-Konjunktivitis.
Rp. (31) Solut. Supraren. hydrochlor., oder hydrochlor. synthetic. (1:1000) 1,0 Pilocarpin. muriat. . 0,1 Aqu. dest. steril. ad 10,0 MDS. 3–5mal täglich in das Auge einzuträufeln, nach Vorschrift (Darier).	Glaukom, in Fällen, wo Operation nicht angezeigt ist.
Rp. (32) Tabl. Suprarenin.-Cocain. Nr. XX (Originalpackg. Pohl, Schönbaum-Danzig); enth.: Suprarenin. boric. 0,00013 Cocain. muriat. 0,01 Natrii chlorat. 0,009 S. Nach Bedarf 1 Tablette in 1 ccm sterilisiertem Wasser oder in 100 ccm Kochsalzlösung zu lösen (Braun).	Odontologie, Chirurgie, Regionäre und Infiltrationsanästhesie.

Klinisches.

Prof. Dr. Biberfeld (Medizinische Klinik 1906, No. 45) führte im Breslauer pharmakologischen Institut die Prüfung synthetisch dargestellter, suprareninähnlicher Körper aus. Es kam hierbei hauptsächlich darauf an, nachzusehen, ob einer derselben auch quantitativ dem natürlichen Suprarenin in seinen Wirkungen auf die verschiedenen Organe entspräche.

Zuerst bestimmte er deshalb die minimale Menge von jeder Substanz, die, intravenös beigebracht, bei mittelgroßen Kaninchen am Kymographion eben noch eine *Blutdrucksteigerung* erkennen ließ; bekanntlich hängt diese Blutdrucksteigerung zum größten Teile von der Kontraktion der kleinen Gefäße ab, durch die das Suprarenin praktisch so wertvoll geworden ist. Sodann wurde die geringste Konzentration ermittelt, mit der man am enukleierten Froschauge eine *Erweiterung der Pupille* erzeugen konnte. Außer diesen beiden häufig benutzten Methoden zog er noch die Eigenschaft des Suprarenins, *Glykosurie*, *Diurese* hervorzurufen, zum Vergleich heran. Ferner wurde noch die *Wirkung* des natürlichen Suprarenins *auf zerzupfte Muskelfasern* vom Frosch-Gastroknemius benutzt. Weiterhin wurde bei jedem der von Biberfeld geprüften Körper die *Giftigkeit für subkutane* und *intravenöse Beibringung* festgestellt und mit der des natürlichen Suprarenins verglichen.

Eine der so geprüften Verbindungen war das durch Reduktion des Methylaminoazetobrenzkatechins erhaltene Dioxyphenyläthanolmethylamin (= synthetisches Suprarenin), das, der Voraussetzung entsprechend, in bezug auf sein chemisches Verhalten die größte Ähnlichkeit mit dem natürlichen Suprarenin aufgewiesen hatte. Dementsprechend war auch das Ergebnis der Tierversuche. In all den erwähnten Beziehungen waren die Wirkungen quantitativ die gleichen wie die des aus Organen gewonnenen Suprarenins. Intravenös ließ $^{1}/_{1000}$ mg stets den Blutdruck steigen, die Konzentration 1:500000 verursachte noch Pupillenerweiterung, 2 mg subkutan erzeugten eine Diurese mit Zuckerausscheidung, bei der in einem gewissen Stadium der Urin nur Spuren von Kochsalz enthielt. Auf die isolierten Muskelfasern war es meist wirksamer als Suprarenin, da noch Lösungen von 1:10000 bis 1:20000 Kontraktionserscheinungen hervorriefen. Die Giftigkeit stimmte genau überein; sie betrug beim Kaninchen subkutan ca. 4 mg, intravenös 0,1—0,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Was nun eine eventuelle praktische Verwertung anlangt, so ist für das synthetische Suprarenin mit Sicherheit anzunehmen, daß es auch klinisch dem natürlichen gleichwertig sein wird.

Dr. Hans Hoffmann (Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 40) erprobte an der chirurgischen Poliklinik zu Leipzig das synthetische Suprarenin in der *Lokalanästhesie*. Er begrüßt das Präparat mit Freuden und faßt die

Resultate seiner Beobachtungen in folgendem Schlußsatz zusammen: „Mit dem neuen synthetischen Suprareninpräparate als Zusatz zu dem Anästhetikum Novocain konnten wir in einer größeren Anzahl von Fällen stets eine durchaus gute Schmerzlosigkeit mit guter, ja besserer Anämisierung des Operationsfeldes erzielen, als mit dem früheren Organpräparat.

Ziehen wir weiter in Betracht, daß wir bei Gebrauch des Präparates, das keine stärkere Giftwirkung besitzt als das frühere, stets von unerwünschten Nebenerscheinungen oder schädigenden Nachwirkungen verschont blieben, und daß das Präparat infolge seiner Herstellungsweise, der gleichbleibenden Konzentration, chemischen Reinheit und Sterilisierbarkeit die weitestgehenden Garantien bietet, daß wir auch in Zukunft bei Anwendung desselben von schädigenden Nebenwirkungen verschont bleiben werden, so kann man sagen, daß die Einführung des synthetischen Suprareninpräparates einen weiteren Schritt in der Vervollkommnung der Lokalanästhesie bedeutet. Wir können nach unseren in der poliklinischen Praxis gemachten Erfahrungen zur Verwendung des Mittels in der Lokalanästhesie nur raten.

Sanitätsrat Dr. Lublinski (Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 43), unterzog das synthetische Suprarenin einer Prüfung hinsichtlich seiner Anwendbarkeit auf die *Schleimhaut der Nase*, im Vergleich zu dem aus Organen hergestellten Präparat. Die Wirkung war eine vollkommen analoge, ja es schien, als ob die Blutleere bei Anwendung des synthetischen Suprarenins schneller einträte. „Ich hatte des Versuches halber gleiche Stellen jeder Nasenseite mit einigen Tropfen des einen und des anderen Präparates gleich lange Zeit in Berührung gebracht, und es schien mir die Wirkung des synthetischen schneller und energischer einzutreten. Auch gaben einzelne mit sehr empfindlichen Nasen behaftete Individuen an, daß die Lösung des synthetischen Suprarenins weniger brennend empfunden wurde, als die des organischen Präparates. Erklärlich wäre das schon aus der Überlegung, daß das synthetische Präparat chemisch ganz rein ist, während in dem organischen doch immerhin noch andere Stoffe, wenn auch in höchst geringer Menge, enthalten sein könnten. Abkochen der Lösung ändert nichts an der Wirksamkeit.

Eine üble Nebenwirkung hat sich bei der geringen Menge, welche zur Anämisierung notwendig ist, auf den Organismus niemals bemerkbar gemacht. Meist habe ich das Präparat zusammen mit dem aus derselben Fabrik stammenden Novocain angewandt, das in 5 und 10%iger Lösung ein vollwertiger Ersatz des Kokains ist, ohne selbst in größeren Gaben toxische Erscheinungen hervorzurufen."

Privatdozent Dr. Bachem (Medizinische Klinik 1908, No 17.) bedient sich zur *Veranschaulichung der resorptionsverhindernden Wirkung der Nebennierenpräparate* verschiedener Substanzen, wie Ipecacuanha, Tartarus stibiatus und Apomorfin usw., deren emetischer Effekt hierdurch hintangehalten oder unterdrückt wird. So läßt sich die Verzögerung der parenchymatösen Resorption von Apomorfin nach Injektion von synthetischem Suprarenin zahlenmäßig sehr schön festlegen, wie die Versuche an Hunden zeigen. In kurzer Besprechung der Versuchsergebnisse betont B., daß das synthetische Suprarenin, welches er zu seinen Experimenten benutzt, dem aus Organen gewonnenen in praxi nicht nachsteht.

Dr. Ernst Kraupa (Medizinische Klinik 1908, No. 36) unternahm an der Augenklinik der deutschen Universität Prag (Prof. Dr. Elschnig) Versuche über die *Wirksamkeit und Verwendbarkeit des synthetischen Suprarenins am Auge unter Vergleich mit organischen Nebennierenpräparaten verschiedener Herkunft.* In das eine Auge wurde synthetisches Suprarenin, in das andere Auge ein organisches Nebennierenpräparat, beide in der Konzentration von 1:1000, eingeträufelt. Das Resultat war, daß nach etwa 5 Minuten die Wirkung beider Mittel gleichzeitig und in gleichem Maße ihren Höhepunkt erreichten. In gleicher Weise wurde das synthetische Suprarenin auch *bei entzündeten Augen* ausgeprobt, wobei sich zeigte, daß die Anämie hauptsächlich die Bindehaut betraf, und daß auch hier Karunkel und halbmondförmige Falte abblaßten, während die in tieferen Partien des Gewebes befindlichen Gefäße sich nicht in stärkerem Maße verengten.

Eine Ziliarinjektion blieb, wenn auch etwas blässer, bestehen und schimmerte schön rosa durch die anämisierte Bindehaut durch. Die Sekretion blieb normal, die Weite der Lidspalte unverändert, die Pupille andauernd normal weit und

prompt reagierend, die Hornhautsensibilität war nicht beeinflußt.

Ferner wurde das synthetische Präparat auch zur *Anämisierung tieferer Gewebspartien* in Form subkutaner Injektionen, *zur künstlichen Blutleere des Unterhautzellgewebes*, aber auch bei der *„Ziliarganglionanästhesie"* verwendet, wo es auf eine Anämie der Gewebe in der Tiefe der Orbita ankommt. Auch hierbei wurden gegenüber den anderen Nebennierenpräparaten weder Unterschiede in der Wirkung, noch nachteilige Folgen bemerkt.

Des ferneren wurde noch das Verhalten des synthetischen Suprarenins gegenüber der Sterilisation geprüft. Die Wirksamkeit des synthetischen Suprarenins blieb bei der Sterilisation durch Kochen (3 Minuten) unverändert, und selbst nach ¼ stündigem Kochen trat keine Abnahme der Wirkung ein.

Das synthetische Suprarenin ist keimfrei, seine Zersetzlichkeit ist relativ gering, denn versuchsweise offen gelassene Flaschen der Lösung 1:1000 waren nach 8 Tagen nur schwach verfärbt, die anämisierende Kraft aber war völlig erhalten geblieben. „Da somit das synthetische Suprarenin den mitgeprüften Nebennierenpräparaten in nichts als dem Preise nachsteht, ist seiner Anwendung in der Augenheilkunde nichts im Wege, und es ist nur zu begrüßen, daß wir in ihm einen billigen Ersatz für die teueren durch Organextraktion gewonnenen Stoffe gefunden haben."

Prof. Arthur R. Cushny (The Journal of Physiology 1909, No. 4) veröffentlicht hier und in The Pharmaceutical Journal 1908 verschiedene *Arbeiten aus dem Pharmakologischen Laboratorium* am University College London. Er beobachtete, daß synthetisches, optisch inaktives Suprarenin bei intravenöser Injektion am Hunde in bezug auf den *Blutdruck* fast nur halb so wirksam ist, als das Organ-Suprarenin. Seine Hypothese, daß diese Erscheinung darauf zurückzuführen sei, daß die Razemform zu gleichen Teilen aus weniger wirksamem Rechts- (D. = dextrogyrem) und aus hochwirksamem Links- (L. = lävogyrem) Suprarenin bestehen müsse, wurde durch seine experimentellen Versuche mit diesen beiden Substanzen bestätigt.

Sie zeigten, daß das Verhältnis der Wirksamkeit des L.-Suprarenins zum Razem-Suprarenin sich verhält wie 24:13 bis 30:16.

Das synthetische L.-Suprarenin ist mit dem aus Nebennieren gewonnenen wirksamen Produkt (Adrenalin) hinsichtlich seiner blutdrucksteigernden und sonstigen Eigenschaften völlig identisch.

Professor Dr. E. Abderhalden (Zeitschrift für physiologische Chemie 1908/09) bestätigt gemeinschaftlich mit Franz Müller die Versuche von Cushny. Auch er benutzte zu seinen *Blutdruckversuchen* Hunde, da sie in feinerer und regelmäßigerer Weise reagieren als Kaninchen. Das aus dem razemischen Suprarenin isolierte L.-Suprarenin zeigte dieselbe Wirksamkeit wie das aus den Nebennieren gewonnene Suprarenin. Ferner konnte von ihm in Gemeinschaft mit Thies gezeigt werden, daß die *Erweiterung der Pupille* bei der Verwendung von L.-Suprarenin viel bedeutender ist, als bei Einträuflung von D.-Suprarenin, und daß die *Pigmentzellen* der Froschhaut fast ausschließlich nur auf das erstere reagieren. Weitere Studien von Abderhalden und Slavu über das physiologische Verhalten von L.-Suprarenin und der Rechts-Komponente ergaben das überraschende Resultat, daß es gelingt, durch Vorbehandlung mit der an und für sich wenig giftigen D.-Komponente eine bedeutende *Resistenz gegen das L.-Suprarenin* zu erzeugen, die längere Zeit anhält. Abderhalden und Kautzsch ist es bei Mäusen geglückt, durch vorsichtige Zufuhr von D.-Suprarenin in steigenden Dosen zu bewirken, daß Mäuse mindestens die 10—20fache Dosis von diesem D.-Suprarenin und die über 10fache letale Dosis selbst von L.-Suprarenin vertrugen.

Prof. Dr. Braun (Zentralblatt für Gynäkologie 1909, No. 30) bringt eine Erwiderung auf einen im gleichen Blatte erschienenen Artikel, dessen anonymer Autor nach Injektion von 0,3 ccm Adrenalinlösung in die Portio vaginalis 2 Todesfälle zu beklagen hatte, nachdem er in mehr als 50 Fällen die doppelte Dosis ohne Nebenwirkungen angewendet hatte. B. sucht nun die Frage zu beantworten, wie hoch ist die *Maximaldosis* des englischen Adrenalins oder des weit vorzuziehenden, zuverlässigeren *Suprarenins?*

„Das Suprarenin hat gar keine Maximaldosis in dem Sinne, wie wir diesen Ausdruck bei anderen Alkaloiden gebrauchen. Wir haben die vergeblichen Bemühungen, eine Maximaldosis zu finden für ein toxisches Mittel, welches eine

solche nicht besitzt, schon einmal erlebt, nämlich beim Kokain." Braun hatte bereits in seinen einführenden Arbeiten darauf hingewiesen, daß die Toxizität des Suprarenins mit der Konzentration steigt, und subkutane Injektion konzentrierter Lösungen absolut unzulässig ist. Selbst die mit der zehnfachen Menge Kochsalzlösung verdünnte Sol. Suprarenin. 1:1000 ist noch sehr konzentriert. „Ich will zum Vergleich die Dosen und Konzentrationen mitteilen, mit denen wir seit Jahren alltäglich arbeiten, ohne je einen Schaden gesehen zu haben. Wir verwenden zur *Anästhesierung* und *Anämisierung* der Gewebe eine ½%ige Novocainlösung, welche in 100 ccm 0,0005 g Suprarenin enthält. Die Lösung wird für jeden einzelnen Fall aus Tabletten, welche beide Substanzen enthalten, frisch bereitet. Wir scheuen uns nicht, von dieser Lösung zur Anästhesierung und Anämisierung *großer Operationsfelder* bis zu 125 ccm auf einmal zu injizieren und halten nach langer Erfahrung diese Dosis in dieser Konzentration nicht nur für absolut gefahrlos, sondern auch für überhaupt nicht toxisch. Mit 20–30 ccm dieser Lösung, also mit etwa 0,0001 g Suprarenin in 0,0005%iger Lösung, erhalten wir u. a. eine vollständig ausreichende, langdauernde *Anämie der ganzen Zunge*, also eines sehr blutreichen Organes, derart, daß nur die großen Arterien etwas bluten und unterbunden werden können. Eine stärkere Anämie ist unnötig und schädlich. Mit dieser, für die ganze Zunge ausreichenden Dosis und Menge der Lösung könnten eine ganze Anzahl von Vaginalportionen anämisch gemacht werden.

Stärker konzentrierte Suprareninlösungen verwenden die Zahnärzte regelmäßig zur Injektion bei *Zahnoperationen*, und wir zuweilen zur *Anästhesierung größerer Nervenstämme*, natürlich ebenfalls in Verbindung mit Kokain oder Novocain. Die Zahnärzte setzen ein bis drei Tropfen der Stammlösung 1:1000 dem Kubikzentimeter einer anästhesierenden Lösung zu oder brauchen eine ähnliche, ihnen fertig in kleinen zugeschmolzenen Ampullen gelieferte Zusammensetzung und injizieren davon 1–3 ccm. Die Konzentration des Suprarenins in dieser Lösung wird zuweilen der vom Anonymus gewählten Konzentration entsprechen. Es ist mir aber nicht bekannt geworden, daß bei der vieltausendfachen Anwendung seitens der Zahnärzte schon Vergiftungen oder gar Todesfälle vorgekommen sind. Unsere stärkste, ebenfalls aus Tabletten hergestellte und genau dosierte Lösung, die wir zuweilen ver-

wenden, enthält auf 100 ccm 0,007 g reines Suprarenin. Sie ist also immer noch erheblich dünner, als die vom Anonymus gebrauchte Lösung. Von ihr injizieren wir zu oben erwähntem Zweck 2—3 ccm, selten und fast nur zu einem einzigen Zweck haben wir einige Male 5 ccm gebraucht, zur *Anästhesierung des zweiten Trigeminusastes am Foramen rotundum vor Oberkieferresektionen.* Nebenwirkungen habe ich bei der Verwendung dieser Lösung in der angegebenen Menge nicht gesehen. Meine Erfahrungen gehen bis ins Jahr 1902 zurück.

Es ist aber keineswegs ausgeschlossen, daß die Portio vaginalis mit ihren weiten Venengeflechten das zufällige Eindringen einer größeren Menge der injizierten Lösung besonders begünstigt.

Darum also: Nicht das Suprarenin verurteilen und ihm geheimnisvolle, der Pharmakologie unbekannte Eigenschaften beilegen, sondern anstatt kleiner Mengen konzentrierter Lösung große Mengen verdünnter Lösung injizieren! Nicht die Herabsetzung der Dosis, sondern die Verdünnung der Lösungen ist das sichere Mittel zur Verhütung von unerwarteten Nebenwirkungen!"

Priv.-Doz. Dr. Maximilian Neu (Zentralblatt für Gynäkologie 1909, No. 30) nimmt ebenfalls zu dem obenerwähnten Artikel Stellung. Auch er empfiehlt, bei der Eigenart des *Suprarenins* das Mittel *in großer Verdünnung anzuwenden;* denn die Wirkung des Suprarenins ist keineswegs nur der Größe der Dosis proportional. Neu warnt vor den intravenösen Injektionen, da die Toxizität des Suprarenins hierbei nicht kontrollierbar ist. Es erscheint ihm außer Zweifel, daß in den beiden traurigen Fällen „die 0,0003 g Adrenalin bei der parenchymatösen Injektion direkt in die Blutbahn gelangten, daß jeweils das Herz akut vor eine Aufgabe gestellt wurde, der es nicht gewachsen war. Daran krankt ja immer noch die Medizin, daß wir kein zuverlässiges Ausmaß für die Herzfunktion besitzen. Was die *eventuellen toxischen Wirkungen der Organpräparate* angeht, so ist hervorzuheben, daß wir heutzutage absolut chemisch reine Suprarenine zur Verfügung haben, somit das ausländische Adrenalin mit seinem nicht gleichgültigen Zusatz völlig entbehren können. Auch das habe ich schon früher betont."

Eine Verwendung von Suprarenin am nicht graviden, also nicht besonders reizbaren Uterusmuskel ist von Neu nie

empfohlen worden, die Verwendung in der operativen Gynäkologie, bei Portioamputation, Keilresektion usw. ist nicht ratsam, da Nachblutungen zu fürchten sind, „infolge mangelhafter chirurgischer Blutstillung. Gerade wegen der Vernachlässigung der chirurgischen Blutstillung und eventueller Nachblutungen, die irrigerweise dem Suprarenin zur Last gelegt werden könnten, haben Braun und ich schon früher vor dieser Art der Verwendung gewarnt. *Eine Nachblutung infolge sekundärer Vasodilatation nach Suprareninanwendung ist bis zur Stunde nie beobachtet worden und pharmakodynamisch nicht denkbar*".

Literaturauszug über Suprarenin.

In den mit einem * versehenen Arbeiten wird synthetisches Suprarenin beschrieben.

v. Fürth, Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren. Zeitschrift für physiologische Chemie 1898, Band 24, pag. 142; 1898/99, Band 26, pag. 15.

Landolt, Über die Verwendung des Nebennierenextraktes in der Augenheilkunde. Centralblatt für praktische Augenheilkunde, November 1899.

Wessely, Über die Wirkung des Suprarenins auf das Auge. Bericht über die 28. Versammlung der Ophthalmologischen Gesellschaft, Heidelberg 1900.

v. Fürth, Zur Kenntnis der brenzkatechinähnlichen Substanz in den Nebennieren. Zeitschrift für physiologische Chemie 1900, Band 29, pag. 105.

Mosse, Über therapeutische und diagnostische Verwendung von Nebennierenpräparaten in den oberen Luftwegen. Therapie der Gegenwart, Dezember 1900.

Schmidt-Rimpler, Forschungsergebnisse auf dem Gebiete der Augenheilkunde. Schmidts Jahrbücher der gesamten Medizin 1901, Heft 10.

Chassaignac, The active principle of the suprarenal gland in genito-urinary work. The New York Medical Journal, 15. February 1902, pag. 280.

Blum, Über Nebennierendiabetes. Kollektiv-Berichte der „Freien Vereinigung der Deutschen medizinischen Fachpresse." (Ref.: Wiener medizinische Presse 1902, No. 35.)

Umber, Neuere Untersuchungen über die wirksamen Substanzen der Nebennieren. Therapie der Gegenwart, August 1902.

Schnaudigel, Das Suprareninum hydrochloricum. Ophthalmologische Klinik 1903, No. 13.

Weyrich, Die blutdrucksteigernde Substanz der Nebennieren „Das Suprarenin". Vortrag auf der Naturforscherversammlung in Kassel, September 1903.

Moresco, Suprarenin bei Blasenatonie. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1903, No. 95.

Braun, Kokain und Adrenalin (Suprarenin). Berliner Klinik 1904, Heft 187.

Müller, Über künstliche Blutleere. Eine Experimentalstudie der Wirkung des Suprarenins auf die organischen Gewebe und deren Verwendung bei chirurgischen Operationen. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 5 und 6.

Hecht, Suprarenin. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 5.

Peters, Zur Anwendung des Adrenalins und ähnlicher Nebennierenpräparate in der Gynäkologie. Der Frauenarzt 1904, Heft 1 und 2.

Müller, Über künstliche Blutleere. Nachtrag zu dem gleichnamigen Artikel in No. 5 und 6 der Münchener medizinischen Wochenschrift 1904, No. 13.

Bier und Dönitz, Rückenmarksanästhesie. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 14.

Zeigan, Untersuchungen über subdurale Injektion von Adrenalin und Kokain. Therapeutische Monatshefte 1904, No. 4.

Braun, Suprarenin. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1904, No. 4.

Drauw, Über Suprarenin bei Kollikuluskaustik. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 21.

Müller, Über die Anämisierung mit Adrenalin. Wiener klinisch-therapeutische Wochenschrift 1904, No. 21.

Wassermann und Bruck, Wie wirken die Antitoxine? Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 21.

Läwen, Experimentelle Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin in Verbindung mit örtlich anästhesierenden Mitteln. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1904, Band 74, Heft 1–2.

Läwen, Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1904, Band 51.

Aulhorn, Erfahrungen mit der lokalen Anästhesie in der poliklinischen Praxis. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 35.

Mori, Das Verhalten des Blutdruckes bei Lumbalanästhesie. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1904, Band 74, Heft 1–2.

Weber, Über Anästhesie durch Adrenalin. Verhandlungen des Kongresses für innere Medizin, Leipzig, 18.–21. April 1904.

Ramoni, Über Suprareninum hydrochloricum in der Augenheilkunde. Bollettino dell' Ospedale Oftalmico della Provincia di Roma 1904, Fasc. 4–5.

Müller, Die Verwendung des Suprarenins und Adrenalins bei Blutungen. Wiener klinische Rundschau 1904, No. 35.

Asch, Urethroskopischer Beitrag. Zentralblatt für die Krankheiten der Harn- und Sexualorgane 1904, Bd. 15, Heft 10.

Kretschmann, Nasenbluten und seine Behandlung. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1904, No. 19.

Hübner, Über Leitungsanästhesie mittels Adrenalin-(Suprarenin-)Kokain im Ober- und Unterkiefer mit besonderer Berücksichtigung der Dentinanästhesie. Vortrag auf der 76. Naturforscherversammlung. Breslau 1904 (Österreichische Zeitschrift für Stomatologie 1904, No. 10.

Lewin, Das Suprarenin, als ideales Extraktions- und Dentinanästhetikum. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1904, No. 16.

Salecker, Erfahrungen über die Verwendung von Nebennierensubstanzen zur örtlichen Analgesierung. Deutsche militärärztliche Zeitschrift 1904, No. 11.

Bott, Behandlung von Morbus maculosus Werlhofii mit Nebennierenextrakt. Vereinsblatt der pfälzischen Ärzte 1904, Heft 11.

Müller, Über die Verwendung der Nebennierenpräparate. Wiener klinisch-therapeutische Wochenschrift 1904, No. 51.

Bruno, La Suprarenina e le sue applicazioni in terapia oculare. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 1904, No. 95.

Hildebrandt, Die Anwendung des Adrenalins in der chirurgischen Praxis. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 1.

Müller, Ein neues Verfahren der Blutstillung. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 6.

Hecht, Ein biegsamer Watteträger für den Stirnhöhlenausführungsgang. Archiv für Laryngologie 1905, Band 17, Heft 1.

Ellinger und Seelig, Der Einfluß von Fieber, Infektion und Nierenschädigungen auf die Suprarenin-Glykosurie. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 11.

Hildebrandt, Über die neueren Methoden der Lokalanästhesie. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 18.

Winter, Die Wirkungen des Nebennierenextraktes auf das durch große Chloroformdosen vergiftete Säugetierherz. Vortrag in der K. K. Gesellschaft der Ärzte in Wien, 12. Mai 1905.

Schwarz, Zur Behandlung der Heufieberkonjunktivitis. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 22.

Braun, Über Medullaranästhesie. Vortrag in der medizinischen Gesellschaft Leipzig, 9. Mai 1905.

Urbantschitz, Versuche über die Wirkung von Suprarenin-Kokaintabletten (Braun) auf die Pulpa. Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1905, Heft 2.

Hackenbruch, Über lokale Narkose. Vortrag auf dem 53. mittelrheinischen Ärztetag zu Bad Ems, 18. Juni 1905.

Zahradnicky, Die medullare Anästhesie, kombiniert mit dem Adrenalin oder Suprarenin. Lékarske Rozhledy 1905, No. 2.

Müller, Über eine neue imprägnierte Gaze. Medico 1905, No. 31.

Mohr, Beitrag zur Ätiologie und Therapie des Heufiebers. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 34.

Dönitz, Technik, Wirkung und spezielle Indikation der Rückenmarksanästhesie. Archiv für klinische Chirurgie 1905, Band 77, Heft 4.

Citron, Über die durch Suprarenin experimentell erzeugten Veränderungen. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1905, Band 1, No. 3, pag. 649.

Spitzmüller, Zur Therapie der Neuralgien. Wiener medizinische Wochenschrift 1905, No. 40.

Best, Die lokale Anästhesie in der Augenheilkunde. Sammlung zwangloser Abhandlungen aus dem Gebiete der Augenheilkunde 1905, Bd. 6, Heft 3 (Verlag C. Marhold, Halle a. S.).

Vohsen, Die Behandlung des Schnupfens der Säuglinge und kleinen Kinder. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 40.

Weismann, Stillung einer schweren traumatischen Magenblutung durch Supracenininjektionen und praktische Betrachtungen über Suprarenin. Ärztliche Reform-Zeitung 1905, No. 21.

Kurzwelly, Medullaranästhesie mittels Kokain-Suprarenin. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1905, Band 78, Heft 1—3.

Schwarz, Nebennierenpräparate. Enzyklopädie der Augenheilkunde 1905, pag. 572.

Kutner, Das Verhalten des praktischen Arztes bei Blutungen aus dem Harnapparat. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung, 15. Dezember 1905.

Königshöfer, Fortschritte in der Behandlung der Augenerkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 51.

Janowski, Über die Anwendung der Nebennierenpräparate bei Erkrankungen des Ösophagus. Archiv für Verdauungskrankheiten, Band 10. Ref.: Wiener medizinische Wochenschrift 1906, No. 5.

Laval, Zur regionären Anästhesie des Gehörganges. Archiv für Ohrenheilkunde, Bd. 64.

Müller, Die Anästhesiologie und Anämisierung. Deutsche Praxis 1906, Hefte 1, 2 und 3.

Schmarpfeil, Medullarní anaesthesie Bierova v kombinaci s adrenalinem a suprareninem. Časopis Lékařův Českých 1906, No. 13/14.

Schuppenhauer, Ein Fall von Hämophilie. Medico 1906, No. 23.

Neu, Die Nebennierenpräparate und die Gelatine als blutstillende Mittel mit besonderer Berücksichtigung ihrer Anwendung in der Gynäkologie und Geburtshilfe. Monatsschrift für Geburtshilfe und Gynäkologie 1906, Heft 6, Band 23.

Biland, Über die durch Nebennierenpräparate gesetzten Gefäß- und Organveränderungen. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1906, 87. Bd., pag. 411.

***Laub**, Über die Wirkung einiger dem Adrenalin verwandter Ketonbasen in der rhinologischen Praxis. Wiener medizinische Wochenschrift 1906, No. 19.

***Kahler**, Bericht über Versuche mit synthetischen, dem Adrenalin verwandten Stoffen. Vortrag in der Wiener laryngologischen Gesellschaft, 4. April 1906 (Ref.: Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 31).

***Stolz**, Synthese der wirksamen Substanz der Nebennieren; Synthetisches Suprarenin. Vortrag auf der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte in Stuttgart 16.—22. September 1906 (Abdruck: Chemiker-Zeitung 1906, No. 80).

***Biberfeld**, Pharmakologische Eigenschaften eines synthetisch dargestellten Suprarenins und einiger seiner Derivate. Medizinische Klinik 1906, No. 45.

Kaiserling, Beitrag zur Wirkung intravenöser Suprarenininjektionen auf die Kaninchenaorta. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 2.

Lewa, Über den Einfluß gewisser Gifte (Alkohol, Adrenalin, Nikotin) auf die Produktion spezifischer Immunsubstanzen. Medizinische Klinik 1907, No. 16.

Neu, Experimentelles zur Anwendung des Suprarenins in der Geburtshilfe. Gynäkologische Rundschau 1907, Heft 12.

Neu, Über die Verwendbarkeit des Suprarenins in der geburtshilflichen Therapie. Therapie der Gegenwart 1907, Heft 9.

Neu, Ein Beitrag zur Adrenalinbehandlung der Osteomalacie nach Bossi. Bemerkungen zu diesem Aufsatz von F. Kaufmann im Zentralblatt für Gynäkologie 1907, No. 44. Zentralblatt für Gynäkologie 1907, No. 50.

Kothe, Über die analeptische Wirkung des Nebennierenextraktes bei akuten schweren Herzkollapsen. Zentralblatt für Chirurgie 1907, No. 33.

Wiesner, Účinná látka nadledvinková. Časopis Lékařův Českých 1907, No. 42, 43, 45.

Riedl, Erfolgreiche Anwendung gefäßerweiternder Einspritzungen. Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 48.

Federici, Behandlung des Keuchhustens mit Nebennierenextrakt. La Clinica Medica Italiana 1907, 11.

Biberfeld, Über die Wirkung des in den Wirbelkanal gespritzten Suprarenins. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 14.

Neu, Experimentelles zur Anwendung des Suprarenins in der Geburtshilfe. Gynäkologische Rundschau 1907, Heft 12.

***Hoffmann**, Über Erfahrungen bei der Verwendung synthetischen Suprarenins in der Lokalanästhesie. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 40.

***Euler**, Pulpentod, natürliche und synthetische Nebennierenpräparate. Österreichische Zeitschrift für Stomatologie 1907, Heft 8—11.

***Lublinski**, Über die Anwendung des synthetischen Suprarenins auf die Schleimhaut der Nase. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 41.

***Neu**, Experimentelles zur Wirkung synthetischer Nebennierenpräparate. Vortrag in der mittelrheinischen Gesellschaft für Geburtshilfe und Gynäkologie. Heidelberg, 10. November 1907.

Winkler, Die Nebennierenpräparate als diagnostisches Hilfsmittel in der Dermatologie. Monatshefte für praktische Dermatologie 1908, No. 3.

Crookshank, A note on the treatment of Diphtheria. The Lancet 1908, pag. 1237.

Stoeltzner, Nebennieren und Rhachitis. Medizinische Klinik 1908, No. 18—22.

Neu, Untersuchungen über die Bedeutung des Suprarenins für die Geburtshilfe. Eine experimentelle und klinische Studie. Archiv für Gynäkologie 1908, Bd. 85, Heft 3.

Sitsen, De werking van Suprarenine op het groeiende organisme. Nederlandsch Tijdschrift voor Geneeskunde 1908, No. 22.

Röhmer, Adrenalin oder Suprarenin bei gastrischen Krisen der Tabiker. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 46.

***Gunn and Harrison**, The colouration of Adrenine solutions. The Pharmaceutical Journal 1908, April 18.

***Biberfeld, Stolz and Flaecher**, Synthetic Suprarenin. The Pharmaceutical Journal 1908, May 23, pag. 626.

***Cushny**, Synthetic Suprarenin or Adrenine. The Pharmaceutical Journal 1908, May 23, pag. 668.

***Bachem**, Zur Anwendung der Emetika. Medizinische Klinik 1908, No. 17.

***Tomaszewski und Wilenko**, Beitrag zur Kenntnis der antagonistischen Wirkung des Adrenalins und der Lymphagoga. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 26.

***Barker**, Local Analgesia. Journal of the Veterinary Science, June 1908.

***Cushny**, The action of optical isomers; Adrenalin. Journal of Physiology 1908, No. 2.

***Greve**, Die neuen für den Zahnarzt wichtigen Heilmittel des Jahres 1907. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1908, No. 33.

***Kraupa**, Untersuchung über das synthetische Suprarenin. Medizinische Klinik 1908, No. 36.

SUPRARENINUM ET SUPRARENINUM SYNTHETICUM

(Literaturauszug)

*Krauß, Über einige Reaktionen des Suprareninum syntheticum. Apotheker-Zeitung 1908, No. 77.

*Feiler, Suprareninum syntheticum. Ref.: Wochenschrift für Therapie und Hygiene des Auges 1908, No. 6.

*Flächer, Über die Spaltung des synthetischen dl-Suprarenins in seine optisch aktiven Komponenten. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 1908, Heft 3.

*Abderhalden und Müller, Über das Verhalten des Blutdruckes nach intravenöser Einführung von l-, d- und dl-Suprarenin. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 1908, Heft 3.

*Cushny, The action of synthetic Suprarenin. The Pharmaceutical Journal 1909, 16 January, pag. 56.

Stoll, Über den Wert der Kombination der Lokalanästhetika mit Nebennierenpräparaten. Medizinische Klinik 1909, No. 4.

*Abderhalden, Über Suprarenin. Vortrag in der physiologischen Gesellschaft zu Berlin, 12. Februar 1909 (Ref.: Medizinische Klinik 1909, No. 10).

*Abderhalden und Thies, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 1909, Heft 1.

*Scheff, Pulpentod nach subgingivaler Injektion von Nebennierenextrakt. Österreichisch-ungarische Vierteljahrsschrift für Zahnheilkunde 1909, No. 1.

*Abderhalden und Slavu, Weitere Studien über das physiologische Verhalten von l-, d- und dl-Suprarenin. Hoppe-Seylers Zeitschrift für physiologische Chemie 1909, Heft 3.

*Cushny, Further note on adrenalin isomers. Journal of Physiology 1909, No. 4.

John, Klinische Erfahrungen über intravenöse Suprarenininjektionen bei schweren Herz- und Gefäßkollapsen. Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 24.

Trigeminum

(Trigemin)

(Dimethylamidoantipyrin-Butylchloralhydrat).

$C_{13}H_{17}N_3O \cdot C_4H_7O_2Cl_3$

Trigemin, eine Verbindung von Dimethylamidoantipyrin und Butylchloralhydrat, hat sich, wie schon der gewählte Name dieses Präparates andeutet, besonders für die Beseitigung der so häufigen, neuritischen Affektionen der Hirnnerven, speziell des Trigeminus, bewährt. Von der einen seiner Komponenten — dem Butylchloralhydrat — hatte Liebreich schon vor Jahren gezeigt, daß sie die Schmerzempfindlichkeit der Kopfnerven vermindert, doch war diese Wirkung für therapeutische Zwecke nicht ausreichend. Dagegen hat sich die Kombination mit dem an und für sich schon bei Neuralgien spezifisch wirksamen Dimethylamidoantipyrin gemäß den Erwartungen seines Erfinders, Overlach, als ein wirkliches Spezifikum sowohl bei den eigentlichen Neuralgien, als auch bei andersartigen Schmerzen im Bereiche des Trigeminus, wie Migräne, Zahnschmerzen usw. gezeigt. Dieser therapeutische Effekt des Trigemins ist ein so eklatanter, daß wir mit der Einführung dieses Mittels in den Arzneischatz dem praktischen Arzt und ganz besonders auch dem Zahnarzt einen wirklichen Dienst zu erweisen glaubten, zumal da das Trigemin frei von Nebenwirkungen ist und auch die Zirkulation nicht beeinflußt.

Darstellung. Trigemin wird erhalten durch Einwirkung von Butylchloralhydrat auf Dimethylamidoantipyrin. Das Reaktionsprodukt wird gereinigt durch Umkristallisation aus Alkohol oder Benzol, aus welchen Lösungsmitteln es sich in langen, weißen Nadeln abscheidet.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes kristallinisches Pulver, welches den eigentümlichen Geruch des Butylchloralhydrats besitzt und sich mit neutraler Reaktion in 65 Teilen Wasser oder 2 Teilen Weingeist oder 10 Teilen Äther löst. Schmelzpunkt 83—85°.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung des Trigemins (1 : 65) wird durch Silbernitratlösung, sowie durch salpetrige Säure und durch Salpetersäure blauviolett gefärbt.

Wird Trigemin mit Ätzalkalien erwärmt, so bildet sich Dichlorpropylen und ameisensaures Salz.

Prüfung. In Wasser, Weingeist und Äther soll sich Trigemin mit neutraler Reaktion klar und farblos auflösen. Die wässerige Lösung (1 : 65), mit verdünnter Schwefelsäure stark angesäuert, darf durch Silbernitratlösung nicht sofort getrübt werden.

1 g Trigemin werde von 5 ccm konzentrierter Schwefelsäure klar und farblos aufgenommen.

Der Gehalt an Butylchloralhydrat wird folgendermaßen bestimmt:

In einer gut schließenden, dickwandigen Glasstöpselflasche von 150 ccm Inhalt werden 2 g Trigemin (genau gewogen) in 20 ccm Weingeist gelöst, 10 ccm Normalnatronlauge hinzugegeben, und nach Überbinden des Stöpsels mit Pergamentpapier auf dem schwachsiedenden Wasserbade ½ Stunde vorsichtig erwärmt. Nach dem Erkalten wird der Überschuß der Normal-Natronlauge mit 1/10 Normal-Salzsäure und Phenolphtaleinlösung als Indikator zurücktitriert. Es dürfen nicht mehr als 6,9—7,2 ccm verbraucht werden.

Zieht man die Anzahl der verbrauchten Kubikzentimeter Zehntelnormal-Salzsäure von 100 ab und multipliziert den Rest mit 0,48375, so ergibt das Produkt den Prozentgehalt des Trigemins an Butylchloralhydrat.

Auf Platinblech verbrannt soll 0,1 g Trigemin keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Pharmakologisches. Die Untersuchung des Trigemins hat ergeben, daß dasselbe in den gebräuchlichen Dosen ungiftig und frei von Nebenwirkungen ist. Es reizt im Gegensatz zu dem Butylchloralhydrat die Magenschleimhaut nicht; ebensowenig werden Herz, Blut oder Nieren durch das Mittel beeinflußt. Seine Bedeutungslosigkeit für die Funktion des Herzens resultiert daraus, daß die Fähigkeit des Dimethylamidoantipyrins, den Blutdruck zu erhöhen, und die konträre Wirkung des Butylchloralhydrats antagonistisch im Trigemin kompensiert sind.

Seine analgetische und sedative Wirkung ist eine ausgesprochen spezifische bei den schmerzhaften Affektionen der direkten Gehirnnerven.

Indikationen. Die milde, aber nie versagende, analgetische Wirkung des Trigemins ist erprobt bei typischer Neuralgie des Trigeminus und den verschiedenen Arten von Zahnschmerz. Als Spezifikum wird es beim Schmerz der Periostitis, Pulpitis, Neuritis, ferner in der zahnärztlichen Praxis mit sofortigem Erfolge gegen Schmerzen angewandt, welche nach

Freilegen der Pulpa und Einlagen von Ätzpasten auftreten; beim Schmerz der Ohrenaffektionen und bei Occipital-Neuralgie; ebenso bei Zyklitis, Glaukom, beim Kopfschmerz verschiedener Art und Ursachen, so u. a. bei periodischer Migräne, beim Kopfschmerz der Alkohol-, Nikotin- und Morphium-Vergiftung, Influenza, Erkältung, psychischer Alteration, Überanstrengung, Neurasthenie usw.

Die schmerzstillende Wirkung des Trigemins bei den genannten Affektionen ist eine durchweg zuverlässige, trotzdem sie sich, wie besonders betont sei, außerordentlich milde entfaltet.

Trigemin als Schlafmittel ist wirksam:

Bei fieberhaften Erkrankungen, indem es die Temperatur mit größter Präzision herabsetzt, den Kranken beruhigt und den natürlichen Schlaf herbeiführt.

Bei schmerzhaften Störungen. Zahnschmerz, Kopfschmerz, Wundschmerz usw. wird von Trigemin prompt behoben, und der natürliche Schlaf ermöglicht.

Bei psychischer Alteration, Überanstrengung des Gehirns, Neurasthenie, Hysterie.

Als gewaltiges Beruhigungsmittel schafft Trigemin den normalen Tonus und führt zu erfrischendem Schlaf ohne Folgewirkungen der schweren Betäubungsmittel.

Dosierung. 0,5—0,75 g. In den meisten Fällen genügt für Erwachsene die mittlere Dosis von 0,5 g, je nach Bedarf einmal bis dreimal pro die mit etwas Wasser in Oblaten, oder besser noch in *Gelatinekapseln* zu nehmen.

(Da die Erfahrung gelehrt hat, daß Trigemin beim Lagern leicht Feuchtigkeit aufnimmt und sich dann verändert, so haben wir uns entschlossen, das Präparat nur noch in kleinen Packungen, in Glasfläschchen von 5, 10 und 25 g, in den Handel zu bringen, damit unsere Abnehmer immer frische Ware auf Lager nehmen können. Abgeteilte Trigemin-Pulver dürfen nicht vorrätig gehalten werden.)

Für die Dispensation hat sich die Abfüllung des Trigemins in Gelatinekapseln als am geeignetsten erwiesen. In diesen Kapseln hält sich das Trigemin ein Jahr und noch länger unverändert. Solche Trigeminkapseln sind in Originalpackung à 10, 20 Stück und mehr durch alle Apotheken zu beziehen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Trigemin . . . . 0,25 D. tal. dos. Nr. II–V ad chart. cerat. S. 1–2 Pulver pro Tag in Oblate mit etwas Wasser zu nehmen (Overlach). (Für Erwachsene.)	Trigeminusneuralgie. Zahn-, Kopf- u. Ohrenschmerzen verschiedener Art und Ursachen. Schlafmittel bei fieber- oder schmerzhaften Störungen, psychischer Alteration, Überanstrengung des Gehirns. Occipitalneuralgie. Glaukom. Zyklitis. Tabes, bei lanzinierenden Schmerzen.
Rp. (2) Trigemin . . . . 0,25 ad caps. gelatin. Nr. XX (Originalflakon). S. 2–3 Kapseln 1–2mal täglich im Bedarfsfalle zu nehmen.	
Rp. (3) Trigemin . . . . 0,25 ad caps. gelatin. Nr. X (Originalschächtelchen). S. wie oben.	

Klinisches.

Ober-Medizinalrat Dr. Overlach (Berliner klinische Wochenschrift 1903, No. 35) veröffentlicht seine Erfahrungen mit Trigemin. Dasselbe hat eine ausgesprochen spezifische, analgesierende Wirkung bei den schmerzhaften Affektionen der Gehirnnerven, die die Wirkung der beiden Einzelbestandteile auf diesem Gebiete übertrifft. Auf die Herzaktion hat das neue Mittel gar keinen Einfluß; ein Umstand, der für die Therapie der genannten Affektionen, bei welchen es sich häufig um Patienten mit geschwächter Zirkulation handelt, besonders günstig ins Gewicht fällt. — Was die einzelnen Erkrankungen betrifft, so hat das Trigemin vorzügliche Dienste geleistet bei *verschiedenen Arten von Kopfschmerz, z. B. infolge von Überanstrengung, psychischer Alteration, bei Influenza, Alkoholvergiftung, bei der typischen Migräne usw.* Hier half es manchmal noch in Fällen, wo alle anderen Mittel versagten. — Noch wertvoller ist aber die ausgezeichnete Wirkung des Trigemins bei den *Neuralgien im Bereiche des Kopfes,* also besonders den *Neuralgien der drei Trigeminusäste und des Nervus occipitalis.* Hier bewährte es

sich als Spezifikum nicht nur bei den Neuralgien im engeren Sinne, sondern auch bei allen schmerzhaften Reizzuständen und Entzündungen. So war die schmerzstillende Wirkung, wie Overlach auch an sich selbst erprobte, bei *Zahnschmerzen* eine ganz hervorragend gute. – Die von Overlach angeführten Krankengeschichten betreffen 7 Erkrankungen an teils frischen, teils rezidivierenden Neuralgien der verschiedenen Trigeminusäste; bei allen trat sehr bald nach Einnahme von 0,5–1,0 g Trigemin Nachlassen der Schmerzen für 24 Stunden und länger ein. Die frischen Fälle sind durch die einige Tage fortgesetzte Medikation dauernd geheilt worden. Besonders interessant ist der Fall, wo bei einem an Knochentuberkulose Leidenden mit chronischem Herzfehler plötzlich eine Trigeminus-Neuralgie auftrat. Der Schmerz blieb nach 5mal 0,5 g Trigemin, die ohne Beschwerden genommen wurden, dauernd fort. – Gleich gut war auch die Trigeminwirkung bei den Patienten mit *allgemeinem Kopfschmerz und Migräne*, auch bei den intensiven Kopfschmerzen im Gefolge von fieberhaften Affektionen, wie *Influenza und Angina*. – Die übrigen Krankengeschichten sind Fälle von *Zahnkaries*, zum Teil mit *eitriger Periostitis*. Auch hier wurden die bei manchen Patienten ganz exorbitanten Schmerzen durch Trigemin prompt beseitigt.

Zahnarzt Koennecke (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1903, No. 30) wandte das Trigemin in mehreren Fällen an, um den *nach Arseneinlagen oft auftretenden heftigen Schmerz* zu beseitigen. Er schreibt: „In derartigen Fällen erwartete ich, nach den Berichten, Hilfe durch das Trigemin und wurde nicht enttäuscht.

Um sicher zu gehen, verwandte ich das Mittel nicht prophylaktisch, sondern, während ich sonst die mit einer Arseneinlage in ihren Zähnen versehenen Klienten auf die Möglichkeit des Schmerzeintrittes aufmerksam machte und ihnen Geduld als hervorragende Tugend empfahl, bestellte ich mir nun die Leute im Falle eintretender Schmerzen in meine Ordination, wo ich ihnen selbst das Pulver und zwar in Dosen von 0,75 g verabreichte. Die Schmerzen hörten regelmäßig innerhalb 10–25 Minuten auf, wobei ich bemerke, daß ich prinzipiell an der Einlage im Zahn keine Veränderung vornahm. Nach 4–5 Stunden traten dann eventuell wieder leichtere Schmerzempfindungen auf, die aber, da unterdessen ja die Einlage ihre Wirkung getan, in allen Fällen nicht be-

deutend waren. Das lästige und schmerzhafte *Druckgefühl* bei erschwertem *Durchbruch der Weisheitszähne* wurde durch eine Dosis von 0,75 g Trigemin stets prompt gelindert. Verfasser empfiehlt die Anwendung des Mittels bei schmerzhaften Zahnaffektionen und speziell bei *Pulpitis.*

Zahnarzt A. Masur (Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1903, No. 25) berichtet über die günstigen Erfahrungen, die er mit Trigemin gemacht hat und betont, daß das Mittel keinen schädlichen Einfluß auf die Herztätigkeit ausübt. *Zahnschmerzen,* welche infolge von *Pulpitis, Periodontitis und nach Einlagen von Ätzpasten* auftraten, wurden durch ein bis zwei Dosen à 0,5—0,75 g schnell beseitigt.

Zahnarzt A. Strauß (Zahnärztliche Rundschau 1904, No. 9) schreibt: „Die Verwendung des Trigemins in der Zahnheilkunde ist eine mannigfaltige. Ich fing an, das Mittel bei *Pulpitis,* namentlich *bei besonders heftigen Schmerzen* zu verwenden und war von dem Erfolg mehr als befriedigt. Ich habe es nun in ca. 40 Fällen angewandt, ohne auch nur einmal den gewünschten Erfolg nicht erzielt zu haben. Wir alle wissen ja, daß trotz der Zusätze von Morphium, Kokain, Kreosot usw. die *Devitalisation einer Pulpa* sehr häufig mit Schmerzen verbunden ist. In solchen Fällen ist Trigemin ein Spezifikum. Ich habe gewöhnlich direkt nach der Einlage eine Dosis von 0,5 g Trigemin gegeben, die Schmerzen sistierten dann fast immer nach einigen Minuten. Ich entließ die Patienten mit der Weisung, eine zweite Dosis nur dann zu nehmen, wenn nochmals Schmerzen auftreten. Meistens war dies nicht mehr nötig; in den Fällen, wo nochmals Schmerzen auftraten, hörten auch diese kurze Zeit, nachdem ein zweites Pulver genommen war, auf. Es könnte mir da der Einwand gemacht werden, daß die Schmerzen sowieso nach ganz kurzer Zeit sistiert hätten. Ich habe aus diesem Grunde einige Versuche angestellt und habe einige Male gerade bei heftiger Pulpitis eine Dosis Trigemin gegeben, ohne vorher irgendeine schmerzstillende Einlage in den Zahn gemacht zu haben; auch in diesem Falle hat Trigemin prompt gewirkt. In keinem Falle konnte ich bis jetzt eine ungünstige Nebenwirkung beobachten. Gute Dienste leistete mir das Trigemin auch bei *Periostitis* und *zur Linderung des Kopfschmerzes nach Extraktionen.*

Dr. Weißenberg (Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1904, No. 46) verwandte das Trigemin, nachdem es ihm in Dosen von 0,75 g, ein- bis zweimal täglich, bei einer Anzahl von Fällen *intensivster Migräne und heftigster Zahnschmerzen* vorzügliche Dienste geleistet hat, mit gleich gutem Erfolge bei *Koxalgien, akuter Ischias, Podagraanfällen* und insbesondere bei den verschiedenartigen neuralgischen *Schmerzen der Phthisiker.* Die Wirkung des Mittels war eine ausgezeichnete und zwar einerlei, ob die Schmerzen *muskulären, interkostalen oder pleuritischen Ursprunges* waren. Meistens genügte schon eine einzige, am Abend genommene Dosis von 0,75 g, um den Patienten Linderung und guten Schlaf zu verschaffen. Die gute Wirkung trat noch rascher und nachhaltiger ein, wenn bereits die gleiche Menge des Medikaments dem Patienten in den Nachmittagsstunden verabreicht worden war. Nebenwirkungen kamen in keinem Falle zur Beobachtung.

Dr. Hammer (Orvosi Hetilap 1904, No. 16 und 17; Heilkunde 1905, Heft 6) erprobte die schmerzstillende Wirkung des Trigemins an der Universitäts-Nervenklinik des Herrn Prof. Dr. E. Jendrássik. Angewandt wurde das Mittel in ca. 50 Fällen gegen *tabische Schmerzen, Trigeminusneuralgien, nervöse Kopfschmerzen usw.* In 3 Fällen wurde das Trigemin gegen *Zahnschmerzen aus verschiedenen Ursachen* verordnet. Der Erfolg trat jedesmal sehr schnell ein.

„Auf Grund unserer Erfahrungen kann das Trigemin mit Recht in die Gruppe der analgetisch wirkenden Mittel eingereiht werden. Mit Rücksicht darauf, daß die Kranken das Präparat gut vertragen, und daß es sich in vielen Fällen sogar besser bewährte, als die besten in diese Gruppe gehörigen Medikamente, empfehlen wir das Trigemin als nützliches, schmerzstillendes Mittel und namentlich in solchen Fällen, wo *neben der schmerzstillenden auch eine leicht hypnotische Wirkung* erwünscht ist."

Dr. G. Wassermann (Neue Therapie 1904, No. 8) behandelte verschiedene Fälle von *Trigeminusneuralgien, Ischias, Lumbago, Dysmenorrhoe, Kopfschmerzen* erfolgreich mit Trigemin. Die Wirkung des Mittels trat nach Dosen von 0,75 g rasch und in typischer Weise, meistens nach 10—30 Minuten, ein. War der Erfolg kein vollständiger, dann ließ ich — den Patienten hatte ich auf diese Möglichkeit aufmerk-

sam gemacht — die gleiche Dosis nach einer halben bis einer ganzen Stunde wiederholen. Die analgetische Wirkung des Trigemins hielt in der Regel 8—10 Stunden an; in einzelnen Fällen mußte die Dosis nach 3—5 Stunden wiederholt werden. Bei *Kopfschmerzen* genügte die einmalige Verabreichung von 0,75 g. „Von Nebenwirkungen beobachtete ich nur in ganz vereinzelten Fällen das Auftreten von Appetitlosigkeit, doch kann man diese in anbetracht des vorzüglichen Resultates ruhig mit in Kauf nehmen."

Prof. Dr. A. Birnbacher (Zentralblatt für praktische Augenheilkunde 1904, Novemberheft) schreibt über Trigemin folgendes:

„Durch eine ausgedehnte Versuchsreihe habe ich mich von der raschen und sicheren, durch keinerlei Nebenerscheinungen gestörten Wirkung dieses Mittels bei *Ziliarschmerzen* jeglicher Art überzeugt. Insbesondere bei *schwerer Zyklitis* und dem *akuten Glaukomanfalle* ist sein sicheres Eingreifen sehr bemerkenswert. In der Regel genügt eine einmalige Dosis von 0,25 g, um den Schmerzanfall abzuschneiden.

In Papierhülle hält sich das Pulver nicht lange, es empfiehlt sich daher, das Mittel in Gelatinekapseln zu verordnen. Im Kreise unserer Fachgenossen scheint das Trigemin noch nicht sehr verbreitet zu sein, daher nehme ich Anlaß, es wärmstens zu empfehlen."

Prof. Dr. Königshöfer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 50) erwähnt, daß er die vorstehenden Angaben Birnbachers in allen Fällen, in denen er das Trigemin verwandte, vollkommen bestätigen konnte.

Dr. Müller (Medico 1905, No. 3; Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 7):

„Ich habe das Trigemin in sehr vielen Fällen von schmerzhaften Zuständen versuchsweise verordnet und habe sehr gute Erfahrungen mit demselben gemacht. Es ist vor allem wertvoll *bei Neuralgien* und auch bei *Zahnschmerzen jeder Art*, namentlich bei solchen infolge von *Pulpitis oder Periostitis*. In wenigstens 80—100 Fällen von solchen schmerzhaften Zuständen habe ich das Trigemin verordnet und beobachtet, daß der Schmerz sofort nach dem Einnehmen des Pulvers sich besserte und nach 1—2 Minuten vollkommen verschwun-

den war. Ich habe nicht einmal einen Mißerfolg bei diesen schmerzhaften Zuständen gesehen; die Schmerzen wurden stets kupiert und zwar für $^1/_4$—$^1/_2$ Tag.

Nach den glänzenden Erfahrungen bei solchen Krankheiten verordnete ich das Pulver auch *bei rheumatischen Schmerzen, Lumbago, Ischias usw.* Auch bei diesen Krankheiten wurden in allen Fällen die Schmerzen sofort kupiert.

Weiter habe ich Trigemin Frauen gegen *Schmerzen bei Unterleibsleiden usw.* gegeben und hatte zwar Erfolg, doch klagten die Frauen über Magenbeschwerden. Hingegen wirkt das Trigemin bei *dysmenorrhoischen Beschwerden* und bei *Migräne* vorzüglich. Gerade für diese oft sehr unangenehmen Leiden, für die man sicher wirkende Mittel noch nicht kannte, ist Trigemin unentbehrlich. Die Hauptindikationen für das Mittel sind: neuralgische, menstruelle, dysmenorrhoische Schmerzen und Zustände, Migräne, Kopf- und Zahnschmerzen usw.; Kontraindikationen sind akute Entzündungszustände, Eiterungen, Phlegmone usw., deren Schmerzen wenig beeinflußt werden, Magenleiden und Störungen in der Magentätigkeit usw."

Die durchschnittliche Dosis für Mädchen ist 0,1—0,25 g, für Frauen 0,25 g, für Männer 0,25—0,5 g.

Dr. Schwamm, Schirokoje, hat das Trigemin ebenfalls vielfach gegen Kopfschmerzen verschiedener Art und Ursache, gegen *Trigeminusneuralgien und Ohrensausen nervösen Ursprunges* mit gutem Resultat angewandt und gelangte auf Grund seiner Beobachtungen zu der Überzeugung, daß das Mittel ein durchaus sicher wirkendes Antineuralgikum ohne irgendwelche unangenehme Nebenwirkung ist.

Dr. med. F. Kon (Kroniki Dentystyczne; 1907, No. 1) veröffentlicht seine mit Trigemin in der zahnärztlichen Praxis gemachten Erfahrungen:

„Das Mittel habe ich seit über einem Jahre in Verwendung, und haben mich die damit erzielten Erfolge stets vollkommen befriedigt. Es wurde angewandt gegen die Schmerzen bei *Pulpitis und Periodontitis acuta und chronica;* ferner gegen die Schmerzen, welche *nach Einlegen von Arsenpasten zum Abtöten der Pulpa oder der Nerven* auftreten. Bewährt hat sich das Mittel auch gegen den *Nachschmerz nach Zahnextraktionen.* Die durchschnittliche Dosis betrug 1—2 Trigeminkapseln à 0,25 g.

ein- bis zweimal täglich. Die stärksten Schmerzen verschwanden gewöhnlich nach 0,5 g innerhalb 10—15 Minuten. Da nach meinen Beobachtungen das Trigemin keinerlei schädigenden Einfluß auf die Herz-, Magen- oder Darmtätigkeit ausübt, dabei aber eine ganz hervorragend sichere, analgetische Wirkung entfaltet, so kann ich es allen Kollegen auf das angelegentlichste empfehlen."

Literaturauszug über Trigemin.

Overlach, Trigemin, ein Analgetikum und Sedativum. Berliner klinische Wochenschrift 1903, No. 33.

Maser, Trigemin, ein neues schmerzberuhigendes Mittel. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 19. Sept. 1903, No. 25.

Koennecke, Einiges über Trigemin. Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1903, No. 31.

Sigel, Therapeutische Beobachtungen. Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 1.

Strauß, Trigemin. Zahnärztliche Rundschau 28. Februar 1904, No. 9.

Hammer, Über die schmerzstillende Wirkung des Trigemin. Orvosi Hetilap 1904, No. 16 und 17, and die Heilkunde 1905, Heft 6.

Wassermann, Über Trigemin; Praktische Erfahrungen. Neue Therapie 1904, Heft 3.

Weißenberg, Trigemin. Allgemeine medizinische Central-Zeitung 1904, No. 46.

Birnbacher, Trigemin. Zentralblatt für praktische Augenheilkunde 1904, Novemberheft.

Müller, Über ein neues Analgetikum. Medico 1905, No. 3.

Müller, Über Trigemin. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 7.

Müller, Über mangelhafte Entwicklung der Genitalien und Mißbildung des Uterus. Prager medizinische Wochenschrift 1905, No. 36.

Königshöfer, Fortschritte in der Behandlung der Augenerkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 50.

Kon, Trigemin und dessen Verwendung in der Zahnheilkunde. Kronika Dentystyczna 1907, No. 1.

Guttmann, Diskussion in der Breslauer zahnärztlichen Gesellschaft am 14. Januar 1907; Deutsche zahnärztliche Wochenschrift 1907, No. 10.

Fuchs, Trigemin. Odontologische Nachrichten 1909, No. 3.

Tumenolum

(Tumenol).

Tumenol wurde zuerst 1891 von Dr. Spiegel auf der Grube „Messel" hergestellt. Als Ausgangsmaterial benutzte Spiegel die durch Destillation aus bituminösem Schiefer gewonnenen Mineralöle.

Das Tumenol selbst, sowie seine einzelnen Bestandteile, nämlich das Tumenolsulfon und die Tumenolsulfosäure, wurden von Geheimrat Prof. Dr. Neißer eingehend klinisch geprüft und in die dermatologische Praxis eingeführt. Als ein für die Praxis besonders wertvoller Fortschritt erwies sich das zuletzt hergestellte Tumenol-Ammonium (Neißer, Klingmüller).

Im Handel befinden sich folgende vier Produkte:

1. **Tumenol-Ammonium,**
2. **Tumenolum venale,**
3. **Tumenolsulfon** (Tumenolöl),
4. **Tumenolsulfosäure** (Tumenolpulver).

Darstellung. Das Tumenol. venale wird erhalten durch Sulfurierung der aus bituminösem Schiefer gewonnenen Mineralöle und stellt ein Gemisch von Tumenolsulfon und Tumenolsulfosäure dar. Die Trennung dieser beiden Bestandteile erfolgt in der Weise, daß man das Tumenol. venale mit Natronlauge behandelt und das Reaktionsprodukt zur Gewinnung des Tumenolsulfons mit Äther extrahiert. Das Natronsalz der Tumenolsulfosäure bleibt, da es in Äther unlöslich ist, bei der Extraktion zurück. Aus dem Natronsalz wird mittels Salzsäure die Tumenolsulfosäure als dunkles Pulver abgeschieden.

1. Tumenol-Ammonium

Ammonium tumenolicum.

$C_{[illegible]} H_{[illegible]} O_{[illegible]} \cdot SO_3 \cdot NH_4$

Eine dunkelbraune, sirupdicke Flüssigkeit von eigentümlichem Geruche, welche sich in jedem Verhältnis mit neutraler Reaktion in Wasser und nur teilweise in Weingeist und Äther löst. Mischungen aus gleichen Teilen Wasser, Weingeist und Äther oder Weingeist, Glyzerin und Äther lösen Tumenol-Ammonium mit schwacher Trübung bis zu 20% auf.

Identitätsreaktionen. Aus der wässerigen Lösung des Tumenol-Ammoniums (1:10) fällen Chlornatrium und verdünnte Säuren eine schwarze, harzartige Masse aus. Mit Kalilauge erwärmt, entwickelt Tumenol-Ammonium Ammoniak.

Prüfung. Wird die wässerige Lösung (1 : 2) mit Kochsalz ausgesalzen und filtriert, so darf das Filtrat nicht sauer reagieren und durch Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert werden.

Wird die wässerige Lösung (1 : 10) mit Salpetersäure angesäuert und filtriert, so darf das Filtrat durch Baryumnitratlösung nicht verändert werden.

0,1 g Tumenolammonium soll, auf Platinblech verbrannt, keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Nach den neusten, lange Zeit hindurch fortgesetzten Untersuchungen der Breslauer dermatologischen Universitätsklinik hat sich speziell das Tumenolammonium als ein unersetzliches Mittel in der Ekzemtherapie und bei der Behandlung juckender Dermatosen bewährt.

Wir geben deshalb in Zukunft, wenn nicht ausdrücklich ein anderes Präparat verlangt wird, stets das Tumenol-ammonium ab, welches sich auch am leichtesten zu Salben, Pasten, Tinkturen usw. verarbeiten läßt.

2. Tumenolum venale.

Ein zähflüssiges, schwarzbraunes Öl von eigentümlichem Geruch, fast unlöslich in Wasser, leicht löslich in Fetten.

Prüfung. Tumenolum venale soll frei sein von Arsen und Schwermetallen.

3. Tumenolsulfon

(Tumenolöl).

$(C_{[illegible]}H_{[illegible]}O)_2SO_2$

Eine dickflüssige, ölige, tiefdunkelbraune, in Wasser unlösliche, in Äther, Benzol und Ligroin leicht lösliche Flüssigkeit.

Prüfung. 5 g Tumenolsulfon werden mit 50 ccm Wasser kräftig durchgeschüttelt und durch ein angefeuchtetes Filter filtriert. Das Filtrat darf nicht sauer reagieren und durch Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert werden; mit Salpetersäure angesäuert darf es durch Baryumnitrat- und Silbernitratlösung höchstens schwach opalisierend getrübt werden.

1 g Tumenolsulfon werde mit 4 g Natriumnitrat zerrieben, und die Mischung in kleinen Portionen in einen erhitzten Porzellantiegel eingetragen. Nach vollständiger Zerstörung der organischen Substanz setze man zu der erkalteten Schmelze 4 ccm konzentrierte, arsenfreie Schwefelsäure hinzu und erhitze vorsichtig solange, bis sich Schwefelsäuredämpfe entwickeln. Die Schmelze werde alsdann noch warm aus dem Tiegel herausgenommen und zerrieben. Das Pulver darf, mit 5 ccm Zinnchlorürlösung auf Arsen geprüft, keine Reaktion geben.

4. Tumenolsulfosäure

Acidum sulfotumenolicum

(Tumenolpulver).

$C_{[illegible]}H_{[illegible]}O_{[illegible]} \cdot SO_3H$

Ein dunkelbraunes Pulver, welches sich in kaltem Wasser schwer, aber ziemlich leicht in siedendem Wasser und in verdünnten, wässerigen

Alkalien löst. Aus diesen Lösungen fällen Mineralsäuren und Neutralsalze eine zähe, schwarze, harzartige Masse aus.

Prüfung. Reibt man 1 g Tumenolsulfonsäure mit 4 ccm Wasser an, setzt dann nach und nach weitere 40 ccm Wasser hinzu und erhitzt in einem geräumigen Kölbchen zum Sieden, so muß sich die Säure fast vollständig und klar lösen. Die wässerige Lösung darf Kongopapier nicht bläuen.

Wird diese Lösung mit Salpetersäure angesäuert und filtriert, so darf das Filtrat durch Baryumnitratlösung nicht verändert und durch Silbernitratlösung höchstens opalisierend getrübt werden.

Wird die wässerige Lösung (1:30) mit Kochsalz versetzt und darauf filtriert, so darf das Filtrat durch Schwefelwasserstoffwasser nicht verändert werden.

Zur Prüfung auf Arsen verfährt man in derselben Weise wie bei Tumenolsulfon.

Pharmakologisches. Tumenol ist, wie wochenlang fortgesetzte Darreichung bei Tieren gezeigt hat, ganz ungiftig. Auch bei Menschen wurde es längere Zeit in Gelatinekapseln gegeben, ohne daß sich Schädlichkeiten bemerkbar machten. — Selbst bei subkutaner Injektion konnte keine Reizwirkung festgestellt werden. Dem Tumenol kommt eine Wirkung auf den Gesamtorganismus nicht zu, so daß es ohne jede Störung des Allgemeinbefindens in Anwendung gebracht werden kann.

Indikationen und Dosierung. Die Tumenol-Präparate werden angewandt als trocknende, Entzündung mäßigende, Überhornung bewirkende Mittel bei nässenden Ekzemen, Erosionen, Exkoriationen, oberflächlichen Ulzerationen und Verbrennungen ersten und zweiten Grades.

Sehr brauchbar erweisen sich die Tumenol-Präparate und speziell das Tumenol-Ammonium als juckstillende Mittel bei Ekzem, besonders bei den rezidivierenden, mit Rhagadenbildung einhergehenden Formen am Anus, Skrotum usw., bei parasitären Dermatitisformen, wie auch bei Prurigo- und Pruritusformen.

Als Verbandmittel finden die Tumenol-Präparate vorzüglich Anwendung bei oberflächlichen, nicht zu stark nässenden und eiternden Ulzerationen, so z. B. bei den Ekthyma-Formen nach hochgradiger Pedikulose, bei Rhagadenbildung von Hand und anderen Ekzemen, bei Riß- und Bißwunden von Tieren, bei der Nachbehandlung von Skabies mit nicht zu starkem Ekzem, bei Ulcus cruris, Impetigo contagiosa, Pemphigus usw.

Tumenol-Ammonium, konzentriert oder nur wenig verdünnt, hat sich bei Sudor pedis bestens bewährt.

Die Tumenol-Tinkturen (siehe Rezepte) trocknen leicht, die wässerige vollkommen, die glyzerinhaltige unter Bildung eines fettig schmiegsamen, Streupulver gut festhaltenden Überzuges. Sie eignen sich vorwiegend zur Behandlung von trocknen, squamösen Ekzemen, multiplen Kratzerosionen und pruriginösen Dermatosen.

Die Tumenol-Schüttelmixturen, von welchen die spiritushaltige etwas leichter eintrocknet, sind hauptsächlich für akute Ekzemformen brauchbar. Statt Amylum, welches ebenfalls eine intensivere und schnellere Eintrocknung bewirkt, kann auch Talcum venetum genommen werden, wodurch die Deckschicht etwas geschmeidiger wird.

Die Tumenol-Ammonium-Zink-Wismutsalbe nach Rezept No. 9 ist namentlich bei akuten Ekzemformen oder solchen, welche von starken Entzündungserscheinungen begleitet sind und bei welchen gewöhnliche Tumenol-Zinkpasten noch reizen, anzuwenden.

Bäder mit Tumenol-Ammonium-Zusatz rufen im Gegensatz zu den Teerbädern keine Follikulitiden hervor; die Arningschen Pinselungen sind zur Behandlung von Furunkeln mit starkem Entzündungshof, bei Patienten mit allgemeiner Furunkulose und bei mykotischen Ekzemformen anzuwenden.

Feuchte Umschläge in Form der 5—10prozentigen wässerigen Tumenol-Ammonium-Lösung sind von günstiger Wirkung bei akut rezidivierenden Ekzemen (der Hände und des Gesichtes) und bei akuten Rezidiven auf chronische Unterschenkelgeschwüre. Diese feuchten Tumenol-Umschläge mazerieren nicht, wie dies mit Umschlägen von essigsaurer Tonerde oft der Fall ist, und stillen außerdem das Jucken.

Das Tumenol findet ferner Anwendung:

als Tumenolsulfon = Tumenolöl, unverdünnt zum Aufpinseln auf nässende und vesikulöse Ekzemflächen;

als Tumenolsulfosäure = Tumenolpulver, fein gepulvert, zur Bedeckung von ulzerösen Flächen, teils mit vorhergehender Einfettung der Geschwüre, teils mit Zinkstreupulver gemischt bei Ekzemen;

als Tumenol-(Salizyl)-Seifenpflaster, welche von nässenden Flächen weit besser vertragen werden, als andere nicht tumenolhaltige Pflaster. Fabrikant: P. Beiersdorf & Co., Hamburg 30.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Tumenol-Ammon. 10,0—20,0 Aether sulfur. Spirit. vin. rectif. Aqu. dest. . . āā ad 100,0 MDS. Tumenol-Ammonium-Tinktur (Klingmüller)	Trockene, squamöse Ekzeme, multiple Kratzerosionen, pruriginöse Dermatosen usw.
Rp. (2) Tumenol-Ammon. 10,0—20,0 Aether sulfur. Spirit. vin. rectif. Glycerin . . āā ad 100,0 MDS. Tumenol-Ammonium-Tinktur (Klingmüller)	Trockene, squamöse Ekzeme, multiple Kratzerosionen, pruriginöse Dermatosen usw.
Rp. (3) Tumenol-Ammon. 5,0—20,0 Zinc. oxydat. Amyl. Tritic. Glycerin. Aqu. dest. . āā ad 100,0 MDS. Tumenol-Ammonium-Schüttelmixtur (Klingmüller).	Akutere Ekzemformen. (In nebenstehenden Rezepten kann statt Amylum auch Talcum genommen werden, wodurch die Deckschicht etwas geschmeidiger wird.)
Rp. (4) Tumenol-Ammon. 5,0—20,0 Zinc. oxydat. Amyl. Tritic. Glycerin. . āā 25,0 Aqu. dest. Spirit. vini . āā 12,0 MDS. Tumenol-Ammonium-Schüttelmixtur; nach Vorschrift mit einem weichen Pinsel aufzutragen (Klingmüller)	
Rp. (5) Tumenol-Ammon. 5,0—20,0 Zinc. oxydat. Ampl. Tritic. āā 25,0 Vaselin. flav. . . . 50,0 M. f. ungt. DS. Tumenol-Ammonium-Zinksalbe (Klingmüller).	Ekzeme
Rp. (6) Tumenol-Ammon. 10,0 Eucerin 90,0 M. f. ungt. DS. Tumenolsalbe (Unna)	

Verordnung	Indikationen
Rp. (7) Tumenol-Ammon. 1,0—5,0—10,0 Zinc. oxydat. Amyli . . āā 20,0—25,0 Naftalan . . . ad 100,0 M. f. pasta. DS. Tumenol-Naftalanpaste (Jadassohn).	Akute Ekzemformen, Jucken.
Rp. (8) Tumenol-Ammon. 1,0—5,0—10,0 Zinc. oxydat. Bismuth. subnitr. āā 10,0 Ungt. leniens 20,0—40,0 Naftalan . . ad 100,0 M. f. ungt. DS. Tumenol-Naftalansalbe (Jadassohn).	
Rp. (9) Tumenol-Ammon. 5,0—20,0 Zinc. oxydat. Bismut. subnitric. āā 5,0 Unguent. cerei Unguent. leniens āā 50,0 M. f. ungt. DS. Tumenol-Ammonium-Wismutsalbe (Klingmüller).	Akute Ekzemformen, namentlich solche, welche von starken Entzündungserscheinungen begleitet sind.
Rp. (10) Tumenol-Ammon. 5,0—20,0 Vaselin. flav. . ad 100,0 M. f. ungt. DS. Tumenol-Ammonium-Salbe (Klingmüller).	Juckende Dermatosen.
Rp. (11) Empl. Lithargyr. simpl. Vaselin. flav. americ. Lanolin. āā ad 180,0—190,0 Misce, tum adde Tumenol-Ammon. (20,0—10,0) M. f. ungt. DS. Tumenol-Ammonium-Salbe (Klingmüller).	Stärker infiltrierte oder chronische Ekzeme.
Rp. (12) Tumenol-Ammon. . 10,0 Spirit. vini . . ad 100,0 MDS. Dem Bade zuzusetzen (Klingmüller).	Diese Bäder rufen im Gegensatz zu den Teerbädern keine Follikulitiden hervor.
Rp. (13) Tumenol-Ammon. . 8,0 Anthrarobin 2,0 Tinct. Benzoës . . 10,0 Aether sulfur. . 20,0 MDS. Arning'sche Pinselung (Klingmüller)	Zur Behandlung von Furunkeln mit starkem Entzündungshof, allgemeiner Furunkulose, mykotischen Ekzemformen.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (14) Tumenolsulfon. 2,5 (–5,0) Pastae Zinci 47,5 (–45,0) M. f. pasta. DS. Tumenolpaste (Neißer).	Impetigo contagiosa, Pemphigus, Ulcerationsflächen, chronisches Jucken.	Rp. (17) Tumenolsulfon. . . 25,0 DS. Zum Aufpinseln nach Vorschrift (Neißer).	Nässende, vesikulöse Ekzemflächen.
Rp. (15) Tumenol venal. 2,5 (–5,0) Flor. Zinc. Bismut. subnitric. āā 2,5 Ungt. lenient. Vasel. simpl. āā 20,0 M. f. ungt. DS. Tumenolsalbe (Neißer).		Rp. (18) Acid. sulfotumenolic. pulv. . . . 2,0 (–5,0) Aqu. dest. ad 100,0 MDS. Zur Tamponade resp. zu feuchten Umschlägen (Neißer).	Ekthymaformen, Rhagaden, Skabies, Stich- u. Bißwunden, Ulcus cruris.
Rp. (16) Tumenol. venal. . . 5,0 Aether. sulfur. Spirit. vini rectificatiss. Aqu. dest. (oder Glycerin.) . . āā 15,0 MDS. Tumenoltinktur (Neißer).	Trockene, squamöse Ekzeme, multiple Kratzerosionen, parasit. Dermatitis, Prurigo, Pruritus.		

Klinisches.

Geheimrat Prof. Dr. Neißer (Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 45) lobt an dem Tumenol folgende gute Eigenschaften:

1. Nässende, nicht gar zu heftig und frisch entzündete *Ekzemflächen* werden schnell zum Eintrocknen und zur Überhäutung gebracht. Bei *Verbrennungen ersten und zweiten Grades* ist die eintrocknende Wirkung sehr brauchbar.

2. Die irritierenden, Entzündung steigernden oder Entzündung hervorrufenden Eigenschaften sind sehr gering, scheinen sogar eine mehr individuell stärkere Irritabilität der Haut vorauszusetzen, müssen aber doch berücksichtigt werden. Abgesehen von den frischesten Ekzemstadien ist also eher eine *Entzündung* hemmende, *Hyperämie* wie *Exsudation* mildernde und beseitigende Wirkung zu erkennen.

3. Eine Tiefenwirkung besteht nicht.

4. Sehr deutlich besteht eine juckstillende Wirkung nicht nur beim *Ekzem und bei parasitären Dermatitisformen*, sondern gleichfalls, wenn auch weniger ausgeprägt, bei *Prurigo und*

Pruritusformen. Natürlich ist bei letzteren dieselbe Unbeständigkeit der Wirkung zu konstatieren wie bei allen anderen hierfür empfohlenen Mitteln, aber die Tumenolpräparate, speziell die Tinkturen, sind zweifellos jedesmal des Versuches wert, und ihre Anwendung ist oft von Erfolg begleitet. *Bei dem ekzematösen Jucken* dagegen, besonders den rezidivierenden, mit *Rhagadenbildung* einhergehenden Formen am Anus, Skrotum usw. bewährte es sich vorzüglich.

5. Als Verbandmittel für *oberflächliche oder tiefere Ulzerationen* ist es brauchbar, oft sehr gut, besonders wenn es sich um schon gereinigte, nicht zu stark eiternde oder nässende, nicht gar zu tiefe Substanzverluste handelt. Also bei den *Ekthymaformen nach hochgradiger Pedikulose, bei Rhagaden von Hand- und anderen Ekzemen, Nachbehandlung bei nicht* gar *zu ekzematös gewordener Skabies, bei Riß- und Bißwunden von Tieren. Auch Ulcera cruris* heilten oft überraschend schnell zu.

6. Eine wesentliche antiparasitäre Wirkung besitzt das Tumenol nicht.

7. Eine Wirkung auf den Gesamtorganismus kommt dem Tumenol, wie es scheint, nicht zu. Hunde und Kaninchen vertrugen in subkutaner Form (übrigens ohne lokale Störungen seitens der Injektion) wochenlang beigebrachtes Tumenol ohne jegliche bemerkbare Änderung des Allgemeinbefindens. Menschen konnten ziemlich beträchtliche Mengen in Gelatinekapseln nehmen, ohne erkennbare Störung oder Beeinflussung. Es ergibt sich also aus all den bisherigen Versuchen eine Verwendbarkeit des Tumenols 1. als trocknendes, *Entzündung* mäßigendes, Überhornung bewirkendes Mittel, wesentlich bei *nässenden Ekzemen, bei Erosionen, Exkoriationen, oberflächlichen Ulzerationen und 2. bei Pruritusformen.* Beim *Ekzem* wird es nur die oberflächlichen, katarrhalisch desquamativen Formen beeinflussen, sowohl bei akuten wie bei chronisch infiltrierten Ekzemen; die Infiltrate der letzteren kann es, im Gegensatz zum Teer, nicht mindern. Dagegen darf es viel zeitiger als der Teer bei akuten Stadien Verwendung finden.

Prof. H. G. Anthony (Therapeutic Progress, New-York, April 1897) hat das Tumenolöl bei den verschiedensten Hautaffektionen angewendet und stellte fest, daß es nicht reizt und daß es die Entzündung lindert; am besten wirkte es *bei papulösen und erythematösen Ekzemen.* „Tumenolöl ist sicherlich eins unserer wertvollsten Mittel zur Behandlung des

Ekzems, und es ist merkwürdig, daß es nicht allgemein mehr angewendet wird."

Prof. Dr. V. Klingmüller (Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 29) spendet dem Tumenol-Ammonium hohes Lob, da es *bei Ekzemen*, zu 1–10–20% in Zinkpasten angewendet, fast unentbehrlich geworden ist. Bei subakuten und chronischen Fällen verwendet man sehr zweckmäßig als Salbengrundlage das von ihm angegebene Ungt. Vaselin. Lithargyri (S. Rezept 11).

Seiner juckstillenden Wirkung wegen ist das Tumenol *bei allen pruriginösen Hautkrankheiten* ausgezeichnet zu gebrauchen und bei vielen Formen sogar imstande, die Teerbehandlung ganz zu ersetzen.

Dr. Carle (Lyon Médical, November 1905) erzielte mit Tumenol sehr gute Erfolge bei *Prurigo*, besonders wenn die Haut *stark exkoriiert* und durch intensives Kratzen *ekzematiert* war. Tumenol bewirkte, mit Zinköl oder Zinkpaste verarbeitet, *im nässenden Stadium* eine rasche Austrocknung und Epidermisierung.

Mit Vorteil wird es auch *bei allen seborrhoischen Zuständen des Gesichts und des behaarten Kopfes* angewendet in Form der nachstehenden Pomade:

Tumenol-Ammon. .	1,0–5,0
Sapon. virid. . . .	5,0
Lanolini	10,0
Axung. porci . . .	15,0
Tinct. Benzoës . .	3,0

Bei Lupus, Lichen, Psoriasis und Pyodermiten hält Autor die Applikation des Tumenols nicht für zweckmäßig.

Prof. Dr. Victor Klingmüller (Medizinische Klinik 1905, No. 36) ist der Überzeugung, daß das Tumenol als ein unersetzliches Mittel in der Ekzemtherapie und bei der Behandlung juckender Dermatosen anzusehen ist. Um so mehr war daher die Einführung des Tumenol-Ammoniums zu begrüßen, durch welches die Rezepturschwierigkeiten des zähen Tumenol venale aus der Welt geschafft wurden.

„Die 14jährige Erfahrung, welche wir mit dem Tumenol gemacht haben, hat dem Tumenol einen dominierenden Platz in der *Behandlung der Ekzeme und juckenden Dermatosen* zugewiesen, und es ist durch die große Reihe neuerer Prä-

parate, welche in unserer Klinik reichlich probiert worden sind, nicht verdrängt worden. Das Tumenol-Ammonium, welches wir seit einem Jahre in unserer Klinik anwenden, hat dieselben angenehmen Eigenschaften."

Tumenol-Ammonium hat gleich den übrigen Tumenolpräparaten die große Annehmlichkeit, daß es die Wäsche nicht dauernd verfärbt, und daß sein Geruch ein durchaus nicht unangenehmer ist.

In keinerlei Form haben wir beim Tumenol, auch nicht bei dem neuen Tumenol-Ammonium, irgendeine schädliche Wirkung auf den Gesamtorganismus beobachtet. Selbst bei universeller Anwendung wird es ohne Schädigung vertragen. Man kann also z. B. bei einem *universellen Ekzem* ruhig den ganzen Körper einbinden lassen, ohne den Patienten durch das Medikament in eine Gefahr zu bringen.

Was die spezielle Anwendungsform betrifft, so haben wir im großen und ganzen an den bekannten Rezeptformeln deshalb nicht viel geändert, weil sie sich so bewährt haben, daß dafür kein Grund vorlag.

Die mit Wasser resp. Glyzerin hergestellten Tinkturen eignen sich für *trockene Ekzemformen* und beseitigen in manchen Fällen gut das *Jucken bei den pruriginösen Dermatosen*. Die in den Rezepten angegebenen Pinselungen sind besonders für die ambulante Behandlung zu empfehlen, weil sie an bequemer Applikation kaum durch eine andere Verschreibung zu ersetzen sind. Außerdem erfüllen sie alle Anforderungen, welche wir an ein brauchbares Ekzemmittel zu stellen haben, und sind so billig, daß sie auch in der Armen- und Kassenpraxis angewendet werden können. Am häufigsten wenden wir aber die Tumenolpräparate und also auch das Tumenol-Ammonium an in der Form einer Zinkpaste. Gerade in dieser Form stellt das neue Präparat eine wesentliche Verbesserung dar, denn die Pasten werden mit dem Tumenol-Ammonium viel geschmeidiger als mit den alten Präparaten.

Eine noch geschmeidigere Salbe, die selbst dann noch angewendet werden kann, wenn sogar die Zinkpasten reizen, ist die Zink-Wismutsalbe nach Neißer. In dieser Kombination wirkt das Tumenol ebenso wie auch andere differente Mittel nach unserer Erfahrung außerordentlich milde. Man wird sie also dann anwenden, wenn andere Mittel reizen oder die Entzündungserscheinungen noch so akut sind, daß man Sorge trägt, differentere Medikamente zu applizieren.

Eine sehr bequeme Form der Anwendung sind *die feuchten Umschläge*, auch *Teil- und Vollbäder* mit dem wasserlöslichen Tumenol-Ammonium. Bei der sehr reichlichen Anwendung haben wir noch nie eine Schädigung gesehen."

„Von der juckliindernden Eigenschaft des Tumenol-Ammoniums machen wir ferner einen ziemlich ausgiebigen Gebrauch bei der *Nachbehandlung der Skabies*, namentlich bei solchen Formen, welche stark ekzematös und zerkratzt sind. Das Tumenol-Ammonium hat demnach dreierlei Eigenschaften, welche es für die Dermatotherapie zu einem sehr geeigneten Mittel machen.

1. Das Tumenol-Ammonium wirkt in schwachen Konzentrationen mäßigend auf oberflächliche Entzündungen der Haut *(akutes Ekzem, Dermatitis, Erosionen)* ein und begünstigt dadurch die Eintrocknung. Besonders ist das Tumenol-Ammonium auch für *akutere Kinderekzeme* zu empfehlen.

2. In stärkeren Konzentrationen ruft das Tumenol-Ammonium eine geringe irritierende Wirkung hervor und eignet sich deshalb auch zur Beseitigung nicht zu alter und tiefer Infiltrate *(chronische Ekzeme, mykotische Ekzeme, ekzematisierte Dermatosen*, wie *Skabies, Prurigo* und andere).

3. Das Tumenol-Ammonium hat eine ausgesprochen juckliindernde Wirkung schon in der Form schwach konzentrierter Pinselungen und Salben. *(Juckende rhagadiforme, pruriginöse Ekzeme, Prurigo, Pruritusformen, Nachbehandlung der Skabies.)*"

Dr. Kraus (Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 3) beobachtete bei den verschiedenen *Formen des akuten und chronischen Ekzems, besonders pruriginösen und seborrhoischen Charakters*, sowie bei verschiedenen *Dermatosen (Lichen ruber planus, Dermatitis herpetiformis Duhring)* die hervorragend juckstillende Wirkung des Tumenol-Ammoniums und empfiehlt es als ein sicherwirkendes, die übrigen therapeutischen Maßnahmen unterstützendes Mittel.

Besonders verdient hervorgehoben zu werden, daß in keinem einzigen der behandelten 60 Fälle auch nur eine leichte schädliche Reizwirkung zu beobachten war. Es wurden 5—10 und selbst 50%ige Lösungen verwendet.

Dr. M. Marcuse (Medizinische Klinik 1906, No. 8) verwendet gern das Tumenol-Ammonium, welches, da es gut wasserlöslich ist, sich besonders gut als Zusatz zur Lotio Zinci eignet.

Diese erweist sich mit einem Zusatz von 1—5% Tumenol-Ammonium *bei ausgedehntem Pruritus, postskabiösen Ekzemen und ähnlichen Dermatosen* als ein hervorragend juckstillendes, entzündungswidriges, milde reduzierendes Heilmittel. Mit einem breiten, weichen Pinsel 1—3 mal täglich ziemlich dick aufgetragen, trocknet diese Arzneiform nach einigen Minuten zu einem zarten Firnis und verursacht so dem Patienten im Gegensatz zu den meisten anderen Behandlungsmethoden fast gar keine Unbequemlichkeiten, zumal jeder Verband in Fortfall kommen kann.

Dr. Rudolf Wohrizek (Therapie der Gegenwart, 1907, No. 3) stellte in Dr. H. Neumanns Kinderpoliklinik in Berlin den juckmildernden und heilenden Einfluß des Tumenol-Ammoniums *bei allen subakuten und chronischen Ekzemen*, besonders aber bei den *Gesichtsekzemen der Säuglinge* fest. In der Regel wurde eine 5%ige Paste verwendet.

Priv.-Doz. Dr. Karl Ullmann (Die Heilkunde 1907, No. 5) lobt das Tumenol-Ammonium als ungiftiges Mittel, das sich in Salben, wässerigen und spirituösen Lösungen oder als Zusatz zur *Juckpaste* sehr gut bewährte. Für alle reizbaren Phasen hat es eine Reihe ähnlicher Präparate fast gänzlich zu verdrängen vermocht.

Prof. Dr. Jadassohn (Therapeutische Monatshefte 1908, No. 12) veröffentlicht als Direktor der Dermatologischen Universitätsklinik zu Bern seine Erfahrungen über Behandlung der Ekzeme. Er hält an dem Plane fest, in ganz systematischer Weise von den mildesten Mitteln zu ganz schwachen Konzentrationen stärker wirkender Mittel überzugehen und dann von diesen, soweit es möglich ist, kontinuierlich bis zu den stärksten Dosen scharfwirkender Substanzen anzusteigen. *Bei akuten Ekzemen* sind feuchte Verbände am Platze, bei weniger stürmisch einsetzenden jedoch Salben mit Naftalan und Ungt. leniens, denen als gleichzeitig juckmilderndes Medikament Tumenol in 1—5%igen Konzentrationen beigefügt ist. Hierzu schreibt Jadassohn: „Den Salben und Pasten setze ich seit vielen Jahren — neben manchen anderen Substanzen wie Ichthyol, Resorzin usw., — mit besonderer Vorliebe das, wie ich glaube, noch immer zu wenig beachtete Tumenol (Neißer) zu, das in neuster Zeit durch Tumenol-Ammonium (Kling-

müller) ersetzt wird. Dieses Präparat lindert das Jucken, wirkt milde austrocknend und reizt sehr selten. Man kann es auch, ohne daß es wesentlich an seiner Wirkung einbüßt, in der Konzentration von 1–2% benutzen. Besonders hat es sich mir in letzter Zeit in der Form der Tumenol-Naftalan-Zinkpaste oder als Tumenol-Naftalan-Unguentum leniens-Salbe bewährt:

Rp.	Tumenol-Ammon.	1,0 – 5,0 – 10,0
	Zinc. oxyd.	
	Amyli āā	20,0 – 25,0
	Naftalan.	ad 100,0
	M. f. pasta.	
und Rp.	Tumenol-Ammon.	1,0 – 5,0 – 10,0
	Zinc. oxyd.	
	Bismut. subnitr. āā	10,0
	Ungt. lenient.	20,0 – 40,0
	Naftalan.	ad 100,0
	M. f. ungt.	

„Gerade die Kombination von Unguentum leniens und Naftalan wurde besonders gut vertragen."

Ist das Ekzem in das trockene, chronische Stadium eingetreten, so beginne man damit, diesen Salben ganz geringe, sich allmählich steigernde Zusätze von Teer, Ol. Rusci, Liq. Carbon. detergens usw. hinzuzufügen, ehe man zu Chrysarobin, Resorzin, Hydrargyrum praec. usw., oder dem mit guten Erfolgen angewandten Balsamum Duret übergeht. Autor schreibt: „So will ich nur beispielsweise hervorheben, daß ich *bei subakuten resp. akut rezidivierenden chronischen Ekzemen* sehr gern von den erwähnten milden Salben und Pasten mit Tumenol zu Kombinationen von Tumenol und Teer übergehe, d. h. ich setze den oben gegebenen Formeln noch ½–1–5% Ol. Lithantracis, Ol. Rusci oder Liquor Carbonis detergens zu. Ich glaube, daß sich dann die juckl indernden Wirkungen beider Substanzen kombinieren, die reizenden des Teers aber durch das Tumenol gemildert werden."

Literaturauszug über Tumenol.

Neißer, Über das Tumenol und seine Verwendbarkeit bei Hautkrankheiten. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 45.

Anthony, Tumenolöl bei den verschiedenen Hautaffektionen. Therapeutic Progress, New-York, April 1897.

Wainwright, The treatment of eczema and of itching by Tumenol. Medical Journal, June 1901, No. 6.

Bruhns, Über Hautjucken, seine Ursachen und Behandlung. Zeitschrift für ärztliche Fortbildung 1905, No. 7.

Klingmüller, Die ekzematösen Erkrankungen. Die Deutsche Klinik am Eingang des XX. Jahrhunderts 1905, 154. Lieferung.

Klingmüller, Fortschritte in der Behandlung der Hautkrankheiten. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 29.

Klingmüller, Über das Tumenol-Ammonium und seine Verwendung in der Dermatotherapie. Medizinische Klinik 1905, No. 36.

Marcuse, Zur Behandlung von Hautkrankheiten. Medizinische Klinik 1906, No. 8.

Carle, Étude critique de l'emploi du Tuménol dans quelques dermatoses. Ref.: Wiener medizinische Presse 1906, No. 18.

Kraus, Über Tumenol-Ammonium in der Dermatotherapie. Dermatologisches Centralblatt 1906, No. 5.

Wohrizek, Therapeutisches aus der pädiatrischen Praxis. Therapie der Gegenwart 1907, Heft 3.

Ullmann, Über den Ekzembegriff. Die Heilkunde 1907, Heft 5.

Jadassohn, Bemerkungen zur Ekzem-Therapie. Therapeutische Monatshefte 1908, Heft 12.

Tussolum

(Tussol)

(Mandelsaures Antipyrin).

$C_{11}H_{12}N_2O \cdot C_8H_8O_3$

Das Tussol wurde zuerst von Hinsberg dargestellt und von Rehn in die Therapie des Keuchhustens eingeführt. Tussol wirkt weniger stark antipyretisch, als gerade krampfstillend und ist hierin dem Antipyrin überlegen.

Darstellung. Tussol wird durch direkte Vereinigung der beiden Komponenten, Antipyrin und Mandelsäure, erhalten.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Weißes Kristallpulver, das sich in 15 Teilen Wasser, 3–4 Teilen Weingeist oder in 25–26 Teilen Äther löst. Die Lösungen reagieren sauer. Tussol schmilzt unscharf zwischen 52–55°.

Identitätsreaktionen. Die wässerige Lösung (1:20) wird durch Eisenchloridlösung rot gefärbt und gibt mit Kaliumpermanganat erwärmt einen Geruch nach Benzaldehyd.

Prüfung. Die Lösungen des Tussols in Wasser, Weingeist und Äther müssen vollständig klar und farblos sein.

Die wässerige Lösung (1:20) soll weder durch Silbernitrat- noch durch Baryumnitratlösung, noch durch verdünnte Schwefelsäure oder durch Schwefelwasserstoffwasser verändert werden.

0,1 g Tussol soll nach dem Verbrennen auf Platinblech keinen wägbaren Rückstand hinterlassen.

Titriert man 1 g Tussol mit Zehntelnormal-Natronlauge unter Anwendung von Phenolphthalein als Indikator, so müssen 29,3–29,55 ccm $^1/_{10}$ Normal-Natronlauge verbraucht werden.

Pharmakologisches. Tussol hat, wie das Tierexperiment zeigt, neben antipyretischen Eigenschaften, welche denen des Antipyrins nachstehen, entschieden narkotische Wirkung. Ferner kommt ihm eine sedative Wirkung auf die Magennerven zu. Die sekretorische Tätigkeit des Drüsenapparates wird durch Tussol infolge seines Gehaltes an Mandelsäure angeregt. Da Milch das Tussol in seine Bestandteile spaltet, so darf dasselbe niemals in Milch, oder unmittelbar vor oder nach Milchmahlzeiten gegeben werden.

<u>Indikationen.</u> Tussol wird angewandt als Spezifikum gegen Pertussis, indem es, ohne üble Nebenwirkung zu entfalten, die Häufigkeit der Anfälle rasch herabsetzt und deren Intensität mildert. Tussol ist ferner indiziert bei Kehlkopf- und Bronchialkatarrhen.

<u>Dosierung.</u> Mindestdosen für Kinder
bis 1 Jahr: 2—3mal 0,05—0,1 g
1—2 Jahre: 3mal 0,1 g
2—4 Jahre: 3—4mal 0,25—0,4 g
darüber 0,5 g 4mal und mehr täglich.

<u>Rezepte.</u>

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Tussol . . . 2,5 Aqu. dest. . . 80,0 Sir. Aurant. cort. ad 100,0 MDS. Teelöffelweise nach Vorschr. zu geben (Rehn). (Für kleine Kinder; 1 Teelöffel enthält ca. 0,1 g.)	Pertussis	Rp. (3) Tussol . . . . . 1,0 D. tal. dos. Nr. X. S. Nach Vorschrift tägl. 2—4 Pulver mit etwas Wasser zu nehmen. (Für Erwachsene.) (Cattaneo.)	Laryngospasmus, Pneumonie, Bronchitis, Bronchialkatarrhe verbunden mit starkem Hustenreiz.
Rp. (2) Tussol . . 5,0 Aqu. dest. . 80,0 Sir. Rub. Idaei ad 100,0 MDS. Kinderlöffelw. nach Vorschr. zu geben (Rehn). (Für ältere Kinder; 1 Kinderlöffel enthält ca. 0,5 g.)			

Klinisches.

Dr. H. Rehn (Münchener medizinische Wochenschrift 1894, No. 46) berichtet über eine große Zahl sorgfältig beobachteter Fälle von *Keuchhusten*, die mit Tussol behandelt wurden. In der Mehrzahl der Fälle wurde das Hauptsymptom, der *konvulsivische Husten*, nach 6—10 Tagen, in einem kleineren Teile schon nach 2—3 Tagen zum Abfallen gebracht. Nur in 2 Fällen, bei sehr nervösen Kindern, schien das Mittel zu versagen. — Wird das Tussol in dem Abfallstadium der Pertussis gebraucht, so verschwinden die Anfälle binnen einer Woche. —

Von den anderen Symptomen wird das Erbrechen nicht nur indirekt — durch Verminderung der Hustenanfälle — sondern auch direkt durch die sedative Wirkung auf die Magennerven und die Anregung der sekretorischen Tätigkeit der Drüsen (durch den Bitterstoff der Mandelsäure) günstig beeinflußt. In gleichem Maße hebt sich auch der Appetit. Blutungen sind bei den behandelten Fällen nie beobachtet worden. — Die Dauer des ganzen Krankheitsprozesses unter dem Gebrauch des Tussols beträgt für Fälle von mittlerer Intensität durchschnittlich 3, bei schweren Erkrankungen 3 bis 5 Wochen. Die empfehlenswerten Dosen sind folgende: Für Kinder unter einem Jahre dosis simpl. 0,05—0,1 g — 0,15—0,3 g pro die; im 2. und 3. Jahre 0,1—0,25 g pro dosi — 0,4—0,75 g pro die; von 3—5 Jahren 0,25—0,5 g pro dosi — 1—1,5 g pro die. Von da ab kann man halbe Grammdosen reichen, 3—6 g pro die.

Dr. C. Cattaneo (Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche 11. April 1896) erzielte mit Tussol einen guten Erfolg bei *Laryngospasmus* (0,4—0,8 g pro dosi), sowie in einem Falle von *Chorea*. Hierbei begann er die Dosierung mit 1 g, langsam steigend auf 3,25 g. Außerdem fand das Tussol Anwendung *bei Aufregungszuständen der Kinder und gegen Kopfschmerzen.* Hautexantheme oder toxische Wirkungen wurden selbst bei Darreichung größerer Mengen, bis zu 7 g, niemals beobachtet. Wegen der antithermischen, antispasmodischen, analgetischen und zugleich oft antidiarrhoischen Wirkung, sowie wegen seiner Unschädlichkeit gebührt dem Tussol eine entsprechende Verwendung in der Kinderheilkunde.

Dr. Carl Urban (Wiener medizinische Blätter 1897, No. 40) berichtet über 102 Fälle von *Pertussis*, die im Leopoldstädter Kinderhospital zu Wien mit Tussol behandelt worden sind. Die Fälle wurden genau kontrolliert und, abgesehen von den allgemein diätetischen Maßnahmen, nur mit Tussol behandelt. Dr. Urban faßt seine Erfahrungen folgendermaßen zusammen: „Ich habe gefunden, daß Tussol, sowohl in reinen wie in komplizierten Fällen, auf Zahl und Heftigkeit der Anfälle, wie auf die Dauer der Krankheit eine unzweifelhaft günstige Wirkung auszuüben imstande ist. Meist nach 8—12, mitunter auch schon nach 3—4 Tagen begann die Zahl der Anfälle abzunehmen, um in mittelschweren, reinen Fällen in 3—4, in schweren und komplizierten in 6—7 Wochen gänzlich zu ver-

schwinden. Noch günstiger als auf die Zahl der Anfälle wirkte das Tussol auf die Heftigkeit und Dauer derselben ein. Auch Komplikationen des Keuchhustens, speziell *diffuse Bronchitis* und *Bronchopneumonie*, schienen mir unter der Tussolbehandlung seltener vorzukommen. Auch auf die Komplikationen, welche schon vor der Tussolbehandlung vorhanden waren, war ein günstiger Einfluß des Tussols nicht zu verkennen; unter den 102 Fällen habe ich überhaupt nur 5 Todesfälle zu verzeichnen, und diese alle kamen schon mit ausgedehnten Pneumonien zur Behandlung. Neben der günstigen Einwirkung auf die Anfälle schien mir das Tussol auch die anderen Symptome des Keuchhustens, das Erbrechen und die oft trostlose Appetitlosigkeit günstig zu beeinflussen."

Dr. J. W. Frieser (Wiener medizinische Presse 1900, No. 22) schreibt: „Aus der ziemlich großen Reihe jener Arzneistoffe, welche im Laufe der Zeit als *Keuchhustenmittel* in Verkehr gebracht wurden, war nur ein einziges bisher geeignet, vermöge seiner prompten Wirkung und seiner vorzüglichen arzneilichen Eigenschaften, mein Interesse dauernd in Anspruch zu nehmen. Dieses Arzneimittel ist das unter dem Namen „Tussol" von den Farbwerken in Höchst a. M. in den Handel gebrachte mandelsaure Antipyrin, welches, in einer großen Zahl von Fällen in meiner Praxis angewendet, überaus befriedigende Heilerfolge ergab, so daß ich auf Grund der Ergebnisse meiner bisherigen Beobachtungen nicht fehl gehe, wenn ich demselben den Wert eines spezifisch wirkenden Mittels zuerkenne." „Im allgemeinen war schon nach verhältnismäßig kurzer Behandlungsdauer eine erfreuliche Abnahme der Intensität und Zahl der Paroxysmen zu beobachten, so daß oft schon nach kurzer Zeit der Behandlung eine auffallende Besserung, ja nicht selten eine rasche und andauernde Heilung erzielt werden konnte." Ebenso günstig wirkte es auf etwaige Komplikationen des *Keuchhustens* wie *Pneumonie* und *Bronchitis*. „Wenn ich meine bisherigen Erfahrungen über die Wirkung des Tussols, welche sich auf 68 von mir behandelte Fälle beziehen, in wenigen Worten zusammenfassen will, so muß ich mich dahin aussprechen, daß mir das Tussol unter allen bisher bekannt gewordenen Keuchhustenmitteln als das geeignetste und beste erschien, daß seine Wirkung zumeist prompt und verläßlich ist, und daß dasselbe allen Anforderungen entspricht, die wir an ein gutes

und nützliches Keuchhustenmittel zu stellen berechtigt sind. Irgendwelche Nebenwirkungen wurden auch bei längerem Tussolgebrauch in keinem Falle wahrgenommen, so daß dasselbe, in üblicher Dosierung verordnet, als vollkommen unschädliches Arzneimittel bezeichnet werden kann."

Dr. M. Rothschild (Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 1) veröffentlicht die Erfahrungen, die er in einer ausgedehnten *Keuchhusten*-Epidemie im Winter 1894/95 gemacht hat. In der ersten Gruppe seiner Krankheitsfälle, bei denen kein Tussol gebraucht wurde, dauerte die Erkrankung 6 bis 10 Wochen und äußerte sich besonders auf ihrem Höhepunkte in einer sehr großen Zahl überaus heftiger Hustenanfälle mit schließlichem Erbrechen und großer Prostration nach dem Anfalle. In diese Gruppe fallen 2 Todesfälle. Bei der zweiten Gruppe wurde im Anfange der Erkrankung Chinin und Antipyrin gegeben, doch war eine wesentliche Herabsetzung der Zahl oder Heftigkeit der Anfälle nicht zu erzielen. Sobald in diesen Fällen das Tussol angewendet wurde, trat sehr bald eine sichtliche und dauernde Besserung ein. Noch mehr traten die Vorzüge des Tussols bei der dritten Gruppe (27 Fälle) hervor, bei denen das Tussol gleich zu Beginn der Erkrankung gegeben wurde. Bei fast allen diesen Patienten war der Keuchhusten milder, die Anfälle waren kurz, an Zahl gering und bei weitem nicht von so großer Hinfälligkeit gefolgt, wie bei den Patienten der anderen Gruppen. „Soviel steht fest, daß bei den Patienten, die gleich im Beginn der Erkrankung mit Tussol behandelt wurden und ihre Tussolgabe regelmäßig erhalten haben, die Dauer der Erkrankung bedeutend abgekürzt, und der ganze Krankheitsverlauf viel milder wurde. Bei einigen war der ganze Krankheitsprozeß in etwa 14 Tagen abgelaufen, gewiß ein schönes Resultat."

Dr. Eduard Kraus (Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1904, No. 26) gebrauchte das Tussol in den von Rehn angegebenen Dosen und hat dabei in den allermeisten Fällen die Beobachtung gemacht, daß bei Gebrauch des Mittels die *konvulsivischen Hustenanfälle* eine sichtliche Besserung, sowohl was deren Zahl als auch Intensität betrifft, aufweisen, und daß auch das Erbrechen mäßiger wird; dadurch wird der Schlaf der kleinen Patienten nicht so oft unterbrochen, der

Appetit nicht so tief herabgesetzt, und die Kräfte des Kindes geschont. „Unangenehme oder schädliche Nachwirkungen des mandelsauren Antipyrins habe ich auch bei andauernder Darreichung niemals konstatiert."

Literaturauszug über Tussol.

Rehn, Das mandelsaure Antipyrin (Tussol) in seiner Anwendung bei Keuchhusten. Münchener medizinische Wochenschrift 1894, No. 46.

Sonnenberger, Einige Bemerkungen zu dem Vortrag des Herrn Dr. Rehn: „Das mandelsaure Antipyrin in seiner Anwendung bei Keuchhusten." Münchener medizinische Wochenschrift 1894, No. 52.

Rehn, Entgegnung an Herrn Dr. Sonnenberger, Worms, Die Behandlung des Keuchhustens mit mandelsaurem Antipyrin betr.; Münchener medizinische Wochenschrift 1895, No. 5.

Rothschild, Erfahrungen über Tussol. Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 1.

Cattaneo, Klinische Beobachtungen über Tussol. Gazzetta degli Ospedali e delle Cliniche, 11. Aprile 1896.

Urban, Über den Wert des mandelsauren Antipyrins (Tussol) in der Behandlung des Keuchhustens. Wiener medizinische Blätter 1897, No. 40.

Frieser, Erfahrungen über den therapeutischen Wert des mandelsauren Antipyrin (Tussol). Wiener medizinische Presse 1900, No. 22.

Fischl, Über einige neuere Behandlungsmethoden des Keuchhustens. Prager medizinische Wochenschrift 1900, No. 23.

Gernsheim, Behandlung des Keuchhustens. Diskussion in der XI. Sitzung niederrheinisch-westfälischer Kinderärzte zu Düsseldorf am 30. November 1902. (Ref.: Der Kinderarzt 1903, Heft 3.)

Kraus, Tussol. Allgemeine Wiener medizinische Zeitung 1904, No. 26.

Urethanum „Hoechst“

(Äthyl-Urethan).

$$NH_2\,CO \cdot OC_2H_5 = C \begin{cases} NH_2 \\ O \\ O \cdot C_2H_5 \end{cases}$$

<u>Darstellung.</u> Durch Einwirkung von Phosgen auf Äthylalkohol entsteht, neben Salzsäure, Chlorameisensäureäthylester. Mittels Ammoniak wird hieraus Urethan gewonnen und dieses durch wiederholte Destillation im Vakuum gereinigt.

<u>Chemisch-physikalische Eigenschaften.</u> Urethan bildet farblose, säulenförmige, hygroskopische Kristalle oder Täfelchen. Sie sind fast geruchlos und von salpeterähnlichem Geschmack, leicht löslich in 1 Teil Wasser oder Äther, 0,6 Teilen Weingeist, 1,5 Teilen Chloroform, 3 Teilen Glyzerin und in 20 Teilen Olivenöl.

Urethan schmilzt bei 50° und sublimiert ohne Zersetzung bei 171°; die sich entwickelnden Dämpfe brennen mit bläulicher Flamme.

<u>Identitätsreaktionen.</u> Werden 0,5 g Urethan mit 2 ccm Schwefelsäure gelinde erwärmt, so tritt klare Lösung ein, zugleich entwickelt sich Kohlensäure, die man durch Einleiten in Kalkwasser nachweisen kann.

0,5 g Urethan mit 3 ccm Natronlauge erwärmt, geben Ammoniakdämpfe, die bei Annäherung eines mit Salzsäure benetzten Glasstabes weiße Nebel bilden.

Erhitzt man 5 ccm einer wässerigen Urethanlösung (1 : 20) mit 1 g Natriumkarbonat und etwas Jod einige Minuten auf ca. 50°, so entsteht Jodoform, welches sich nach dem Erkalten der Flüssigkeit kristallinisch ausscheidet.

<u>Prüfung.</u> Die wässerige Lösung des Urethans (1 : 10) soll neutral reagieren und durch Silbernitrat nicht verändert werden.

Werden 0,5 g Urethan in 2 ccm Schwefelsäure gelöst und mit Ferrosulfatlösung vorsichtig überschichtet, so darf sich an der Berührungsfläche keine braungefärbte Zone bilden.

2 ccm Urethanlösung (1 : 2) dürfen auf Zusatz von 2 ccm Salpetersäure keinen Niederschlag geben.

0,1 g Urethan soll sich auf dem Platinblech ohne Rückstand verbrennen lassen.

<u>Indikationen.</u> Urethan ist als Hypnotikum zum Ersatz für Morphium, Chloralhydrat etc. angezeigt, da es keine unangenehmen Nebenwirkungen wie Herzstörungen, Schwindel und Erbrechen hervorruft und selbst in größeren Dosen gut

vertragen wird. Der vom Urethan bewirkte Schlaf ist sehr ähnlich dem physiologischen, doch tritt dieser nicht ein, wenn die Schlaflosigkeit des Patienten in kausalem Zusammenhange steht mit schmerzhaften Zuständen. Es ist ein gänzlich unschädliches Schlafmittel, selbst bei Herz- und Lungenleidenden, wo stärkere, eingreifende Mittel kontraindiziert sind.

Dosierung. Man gibt Urethan am besten in Lösung mit Zusatz von Geschmackskorrigentien (Sir. Aurant. cort.) in Dosen von 1—2 g pro dosi, die man ohne Gefahr bis zu 4 g steigern kann. Größte Einzelgabe 4 g; größte Tagesgabe 6 g.

Die Dispensation in abgeteilten Pulvern (ad chartam ceratam) ist nicht ratsam, da Urethan leicht Feuchtigkeit aus der Luft aufnimmt.

Verordnung	Indikationen
Rp. Urethan „Merck" . . . . . . 15,0 Sir. Aurant. cort. . . . . . 20,0 Aqu. dest. . . . . ad 100,0 MDS. Vor dem Schlafengehen einen Eßlöffel voll zu nehmen	Als unschädliches Schlafmittel selbst bei Herz- und Lungenleidenden, wo stärkere eingreifende Mittel kontraindiziert sind.

Valylum

(Valyl)

(Valeriansäurediäthylamid).

$C_4H_9 \cdot CO \cdot N(C_2H_5)_2$

Die natürlichen Baldrianpräparate, welche früher von den Ärzten bekanntlich als Nervenmittel sehr geschätzt wurden, hatten in letzter Zeit viel an Ansehen verloren. Es liegt dies hauptsächlich an der Unsicherheit ihrer Wirkung, welche durch den sehr variierenden Gehalt des Baldrians an wirksamer Substanz bedingt wird.

Die von Prof. Dr. Kionka im Pharmakologischen Institut der Universität Breslau angestellten Versuche haben ergeben, daß die in der frischen Wurzel enthaltenen wirksamen Substanzen sehr veränderlich und leicht zersetzlich sind, sogar schon beim Trocknen und Lagern. Auch ein aus der frischen Droge bereitetes Infus kann nach mehrtägigem Stehen seine Wirksamkeit eingebüßt haben. Ebenso sind die anderen aus der Wurzel gewonnenen Präparate, wie Öl, Tinkturen, Extrakt usw. äußerst veränderlich und daher inkonstant in ihrer Wirkung. Durch diese experimentellen Untersuchungen erwiesen sich die Angaben und Klagen der Ärzte über die Unsicherheit der Wirkung der aus der Baldrianwurzel hergestellten Präparate als begründet und berechtigt.

Es schien uns daher einem Bedürfnisse der modernen Medizin zu entsprechen, wenn wir nach einem chemischen Individuum suchten, das, womöglich noch in verstärktem Maße, alle Eigenschaften besitzt, welche die „Baldrianwirkung" ausmachen. Ein derartiges Präparat, welches außerdem frei von störender Nebenwirkung ist, haben Kionka und Liebrecht in dem Valeriansäurediäthylamid, welches unter dem Namen Valyl im Handel ist, entdeckt.

Valyl wurde von Kionka für die Therapie nervöser Erregungszustände empfohlen und hat nach den bereits vorliegenden Berichten namhafter Ärzte den gehegten Erwartungen voll entsprochen.

Darstellung. Valyl wird erhalten, indem man auf Valeriansäureanhydrid Diäthylamin einwirken läßt.

Chemisch-physikalische Eigenschaften. Das Valyl stellt eine wasserhelle, neutral reagierende Flüssigkeit von eigentümlich aromatischem Geruche dar, die sich in 25 Teilen Wasser und leicht in Äther und Weingeist löst. Siedepunkt 210°.

Identitätsreaktionen. Die Identität des Valyls ergibt sich zur Genüge aus den physikalischen Eigenschaften desselben.

Prüfung. Gegen feuchtes Lackmuspapier soll Valyl neutral reagieren. Der Siedepunkt darf nicht erheblich über oder unter 210° liegen.

Auf Platinblech soll 0,1 g Valyl ohne wägbaren Rückstand verbrennen.

Pharmakologisches. Die pharmakologische Untersuchung hat ergeben, daß das Valyl ein stets gleichbleibendes, konstant wirksames Präparat vorstellt, dem schon in verhältnismäßig kleinen Dosen die typische Baldrianwirkung eigen ist. Ganz hervorragend ist beim Valyl die Einwirkung auf die Psyche und auf die vasomotorischen Nerven. Das Herz selbst bleibt bei mittleren und kleinen Dosen, die für die Nervenwirkung schon ausreichend sind, vollkommen intakt. Auch das Blut und das Zellprotoplasma wird von den medizinalen Dosen absolut nicht beeinflußt.

Indikationen. Valyl wurde mit stets gutem Erfolg angewandt:

1. bei Hysterie, selbst schweren Grades, auch Hysteria virilis;

2. bei Neurasthenie und Hypochondrie;

3. bei traumatischen Neurosen und bei rein nervösen Herzbeschwerden;

4. bei Hemikranie und Neuralgien, Nachschmerzen nach Zahnextraktionen;

5. bei Störungen während der Menstruation;

Durch Valyl werden die Blutwallungen und Schmerzen im Unterleibe und regelmäßig auch die bestehenden Kopfschmerzen beseitigt, mitunter auch die zu starken Blutungen verringert.

6. bei Beschwerden im Klimakterium (Ausfallerscheinungen) und während der Gravidität (Wallungen). Fliegende Hitze, Wallungen und Herzklopfen werden durch Valyl auch bei Patientinnen mit normaler Menstruation beseitigt;

7. bei Schlaflosigkeit infolge von Nervosität;

8. bei symptomatischem Ohrensausen scheint Valyl das beste, bekannte Mittel zu sein.

Valyl kommt von jetzt ab nur noch in roten Gelatineperlen à 0,125 g Valyl in den Handel. Sie sind schwach ge-

härtet, trotzdem aber völlig elastisch und verlieren diese Eigenschaft nicht beim Lagern. Der wesentliche Vorteil der Valylperlen vor den bisher im Handel befindlichen Kapseln ist, wie durch eingehende klinische Versuche festgestellt wurde, der, daß sie der Magensäure widerstehen und erst im Darm zur Lösung gelangen, wo das in Freiheit gesetzte Valyl dann glatt resorbiert wird. Selbst die empfindlichsten Patienten vertragen die Valylperlen ganz ausgezeichnet und klagen niemals über das nach Baldrianpräparaten auftretende, lästige Aufstoßen.

(Wir geben daher Valylkapseln nur noch auf ganz besonderen Wunsch ab, in allen anderen Fällen gelangen die Valylperlen zum Versand, und zwar in Flakons resp. in Blechdosen à 25 Stück.)

Dosierung. Die Durchschnittsdosis beträgt zwei- bis dreimal täglich 2—3 Perlen, doch kann man ohne Bedenken in der Gabe bedeutend höher gehen; man läßt die Valylperlen am besten während oder direkt nach der Mahlzeit nehmen, anderenfalls mit etwas Milch oder Suppe, nicht aber in den leeren Magen.

Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Perl. Valyl. cont. 0,125 g Nr. XXV. (Originalpackung.) S. 3mal täglich 2—3 Perlen während oder direkt nach der Mahlzeit, anderenfalls mit etwas Milch zu nehmen.	Hysteria, Hysteria virilis, Neurasthenie, Hypochondrie, Traumatische- und Herzneurosen, Hemikranie, Migräne, Dysmenorrhoe, Beschwerden des Klimakteriums und während der Gravidität. Wallungen, Herzklopfen, nervöse Schlaflosigkeit, Symptomatischen Ohrensausen.

Klinisches.

Prof. Dr. H. Kionka u. Dr. A. Liebrecht (Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 49) berichten zusammenfassend über die in der medizinischen Universitätsklinik (Geh. Rat Prof. Kast), der Universitäts-Frauenklinik (Prof. Küstner) und in dem Krankenhaus der Elisabethinerinnen zu Breslau, ferner über die in der Privatpraxis von verschiedenen Ärzten (u. a.

Geh. Rat. Prof. Eulenburg, Prof. G. Klemperer) mit Valyl gemachten Erfahrungen. Das Mittel wurde stets in Gelatinekapseln gegeben. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet, trotzdem in einigen Fällen sehr große Mengen (8—10 Stück auf einmal oder dreimal täglich 6 Stück) genommen wurden. Am besten bewährte sich das Präparat:

1. *Bei Hysterie, selbst schweren Grades, auch bei Hysteria virilis.* In einzelnen Fällen bestanden gleichzeitig schwere Herzfehler, so daß die objektiv wahrnehmbare Besserung (resp. Heilung) der Hysterie ein wesentlicher Heileffekt war. Wiederholt ließ sich der erzielte Heileffekt auch durch objektive Beobachtungen feststellen. Hieran schließen sich einige Fälle von *Neurasthenie und Hypochondrie*, bei denen gleichfalls deutliche Besserungen gesehen wurden.

2. Bei *traumatischen Neurosen*, namentlich den auf Störungen der Gefäßinnervation beruhenden Krankheitserscheinungen.

3. Bei gewissen, wohl durch die gleiche primäre Schädigung verursachten Formen von *Hemikranie* und *Neuralgien*, z. B. *Ischias*. Auch einige Fälle von *Flimmerskotom* wurden mit gutem Erfolge behandelt.

4. Bei Störungen während der *Menstruation*. Hier wurden die *Blutwallungen und Schmerzen im Abdomen*, fast regelmäßig auch die bestehenden Kopfschmerzen beseitigt, mitunter auch die Blutungen verringert.

5. Bei *Beschwerden während des Klimakteriums, Ausfallserscheinungen* und während der *Gravidität*, Wallungen, fliegende Hitze. *Wallungen und Herzklopfen* wurden auch bei Patientinnen mit normaler Menstruation beseitigt.

Prof. Dr. G. Klemperer (Therapie der Gegenwart, Januar 1902) referiert unter dem Titel „Valyl, ein empfehlenswertes Baldrianpräparat", über die Resultate, die er mit dem Valyl bei 34 Patienten erzielt hat. Insgesamt sind bei seinen Patienten 2000 Valylkapseln genommen worden. „Die kleinen Kapseln lassen sich gut nehmen und werden meist sehr gut vertragen. Hin und wieder wurde über brennendes Aufstoßen bald nach dem Schlucken geklagt. Obwohl die Patientinnen mehr oder weniger empfindlich waren, hat doch keine das Präparat refüsiert, mit Ausnahme der Magenkranken. Die Dosis betrug 3 Kapseln pro Tag. Unter den Kranken waren 12 *mit allgemeinen nervösen Erregungszuständen* (10 Damen, 2 Herren). Im allgemeinen waren sie alle mit der

Wirkung des Valyls zufrieden. Die Mehrzahl meinte, daß die beruhigende Wirkung der des Baldrians gleichkäme, andere glaubten, noch bessere Beruhigung als durch Baldrian zu spüren, 3 Patienten schätzten den altgewohnten Tee höher als die neuen Kapseln. Richtige *hysterische Krämpfe* habe ich nur einmal mit Valyl behandelt, sie besserten sich wesentlich, kehrten aber doch wieder. Fünfmal habe ich die Valylkapseln gegen *nervöse Schlaflosigkeit* verordnet, im Laufe einer Abendstunde 3 Kapseln zu nehmen; in 2 Fällen wurde ein sehr prompter, oft sich wiederholender Erfolg beobachtet, 3mal ließ die Medikation im Stich. Bei *Migräne* wurde Valyl in 3 Fällen angewandt, von denen zwei eine wesentliche Erleichterung nach längerem Gebrauch verspürten. Bei nervösen Magenschmerzen und wirklicher Angina pectoris zeigte es keine Wirkung, dagegen hat es sich ganz ausgezeichnet bewährt bei *rein nervösen Herzbeschwerden* ohne wirkliche Erkrankungen. In 9 Fällen von solcher Herzneurose habe ich Valylkapseln mit vorzüglichem Erfolge verordnet, indem die unangenehmen Sensationen allmählich geringer wurden und zum Teil für längere Zeit vollkommen verschwanden . . . Nach meinen Erfahrungen verdient das Valyl *in allen hysterischen und nervösen Zuständen* versucht zu werden; vielleicht werden andere Beobachter noch bessere Resultate erzielen, wenn sie die Dosis auf 5—10 Kapseln täglich steigern. Auch in der kleinen Dosis von 3 Kapseln hat sich das Valyl insbesondere bei *nervösen Herzbeschwerden* als wesentlich lindernd bewährt, weswegen ich es gerade für diese Indikation besonders empfehlen möchte."

Dr. Freudenberg (Der Frauenarzt, 16. Mai 1902) schreibt: „Da meine Versuche mit dem Valyl überraschend günstige Resultate aufzuweisen haben, drängt es mich, dieselben hier mitzuteilen. Gleich der erste Fall, bei welchem ich es zur Anwendung brachte, war von derart glücklichem Erfolge begleitet, daß ich mich an die Hoechster Farbwerke mit der Bitte um Überlassung weiteren Materiales zu Versuchszwecken wandte, ein Wunsch, dem dieselben auf das bereitwilligste entsprachen." Wie Freudenberg ausführlich schildert, handelte es sich in seinem ersten Falle um einen typischen Fall von *Folie vasomotrice während der Menstruation* mit einem über den ganzen Körper verbreiteten Nesselausschlag, der unerträgliches Jucken und Brennen verursachte. Vergeblich versuchte Freuden-

berg das angebliche Spezifikum „Ovarintabletten"; auch Bromate und Baldrian in Pulverform brachten keine Erleichterung; er versuchte dann Valyl, und „eine Stunde nach Einnahme von 3 Kapseln waren die Krankheitserscheinungen, zumal auch die *heftigen Kopfschmerzen*, welche weder der genannten medikamentösen noch einer hydrotherapeutischen Behandlung hatten weichen wollen, verschwunden. Am folgenden Tage stellte sich der Anfall von neuem ein. Patientin nahm von dem noch dastehenden Baldrianpulver erfolglos ein. Sofort requirierte der Ehemann bei mir neue Kapseln, und diese wirkten sofort. Im Laufe der nächsten Tage sich noch mehrmals andeutende Anfälle wurden unverzüglich mit Valyl kupiert. Alsdann gab es Ruhe, die bis jetzt — auch bei den drei inzwischen eingetretenen Menstruationen — nicht mehr unterbrochen worden ist. So lernte ich das Valyl als ein auf die Vasomotoren wirkendes Nervinum kennen, welches sich mir geradezu als ein Retter in der Not offenbarte." In dem zweiten Falle, in dem Verfasser Valyl anwandte, handelte es sich um eine *seit mehreren Jahren bestehende Hemikranie*, die mit allen bekannten Mitteln erfolglos behandelt worden war. Valyl bestand die Probe glänzend. Ferner hat Verfasser mit meist ausgezeichnetem Erfolge das Valyl bei *schwerer nervöser Gastralgie, allgemeiner Nervosität, klimakterischen Ausfallserscheinungen* und bei aus verschiedenen Gründen resultierender *Schlaflosigkeit* zur Anwendung gebracht. Einen Mißerfolg oder störende Nebenwirkungen sah er niemals. Er spricht seine Meinung über Valyl dahin aus, daß er das *Valyl als Nervinum und Antihysterikum* sehr hoch schätzen gelernt habe, daß er dasselbe für ein brauchbares *Hypnotikum* halte, das er für *alle auf Zirkulationsstörungen beruhenden Fälle von Dysmenorrhoe* empfehlen möchte, und daß er es für die *Ausfallserscheinungen der normalen Klimax*, bei denen das vielgepriesene Ovarin völlig im Stich läßt, für ein vortreffliches Mittel hält.

Dr. Falkenberg (Aus der Anstalt für Epileptische, Wuhlgarten bei Berlin) berichtet: „Valyl ist bei einer Reihe von hysterischen und epileptischen weiblichen Kranken angewandt worden, welche über *unbestimmte Angst, über Beklemmungsgefühl* und *innere Unruhe zur Zeit der Menses* klagten. Bei der Mehrzahl der Behandelten trat eine deutliche Linderung dieser Beschwerden ein; außerhalb der Menses war eine Wirkung

auf die gleichen Krankheitssymptome nicht zu bemerken. Ein Aufhören der Anfälle ist nicht beobachtet worden. Irgendwelche unliebsame Nebenwirkungen traten nicht ein."

Dr. V. Meyer (Gazzetta Internazionale di Medicina 1903, No. 23) brachte Valyl an seinem klinischen Material zur Anwendung und zwar in 38 Fällen. Dasselbe hat sich ihm als ein *Nervinum* ersten Ranges erwiesen. Die mannigfachen Formen der *Hysterie* und *Neurasthenie*, wie *Kopfschmerz, Magenkrämpfe, Anorexie* und *nervöses Herzklopfen* wurden fast ausnahmslos mit ausgezeichnetem Erfolge bekämpft. Ganz besonders günstig lauten die Erfahrungen bei *Dysmenorrhoe, Beschwerden während des Klimakteriums und der Menstruation.*

Dr. M. Kochmann (Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 12) stellte im pharmakologischen Institut der Universität Jena an 8 verschiedenen *Versuchsreihen von 44 Baldrianpräparaten* deren physikalisches Verhalten, resp. ihren ursprünglichen Alkaleszenz- bzw. Säuregrad fest und beobachtete deren *Konstanz bei längerer und kürzerer Aufbewahrung.* Nur 8 von ihnen veränderten sich nicht, sie blieben gleichmäßig alkalisch resp. sauer, während Valeriansäurediäthylamid (Valyl) neutral war und blieb. Die Zersetzung der Baldrianpräparate ist jedenfalls die gleiche wie beim Baldrianöl, indem sich durch die atmosphärische Luft ein geringerer oder höherer Säuregrad bildet, der aber auf den Organismus nicht von therapeutischer Wirksamkeit ist. *Verfasser hofft, daß Valyl, welches sich bei seinen Untersuchungen als unveränderlich und neutral reagierend erwiesen hat, das Seinige dazu beitragen wird, die in Mißkredit gekommene Wirkung des Baldrians nicht zu gering anschlagen zu lassen.*

Dr. Hugo Goldmann (Heilmittel-Revue 1904, No. 1) versuchte Valyl bei einer verhältnismäßig großen Zahl von Patienten, die um so genauer und sicherer beobachtet werden konnten, als ein Teil von ihnen in das Bergwerksspital aufgenommen wurden.

Vor allem waren es die *Schmerzen vor Eintreten der Menstruation*, wie auch das *Erbrechen während der Gravidität*, die mit Erfolg behandelt wurden. Auch bei *Herzklopfen* infolge von *Neurose des Herzens* wie *Schlaflosigkeit infolge von hoch-*

gradiger Nervosität wurden günstige Resultate mit Valyl gezeitigt, so daß es Autor der Mühe für wert hält, Valyl auf seinen therapeutischen Wert eingehend nachzuprüfen. Die verordnete Dosis betrug 3—4 mal täglich 2 Kapseln nach der Mahlzeit.

Dr. W. Alter (Therapie der Gegenwart 1904, No. 3) bringt eine eingehende Studie über den Einfluß des Valyls auf Vasomotion, Blutdrucksteigerung etc. Er gibt gleichzeitig aus der Provinzial-Irrenanstalt Leubus einige Krankenberichte, aus denen hervorgeht, daß Valyl *bei hysterischen und neurasthenischen Erscheinungen* mit Erfolg gegeben und stets gern genommen wurde. Es beeinflußt mehrfach die *verschiedenen nervösen Beschwerden* in günstiger Weise, ohne je unangenehme Folgen zu haben.

Besonders aber *bei dysmenorrhoischen Zuständen* leistete es sehr gute Dienste, ebenso bei *Herzneurosen*, die oft recht schwerer Art waren. Bei *Depression* und *Angstzuständen* ist eine einmalige Anwendung des Valyls kontraindiziert, während eine länger andauernde, systematische Kur recht nützlich ist. Autor verabfolgt erst 2—3 mal 1 Kapsel und steigt täglich um eine Kapsel bis auf 3 mal 3 und selbst 5 Kapseln, bleibt dann meist 8 bis 10 Tage auf dieser Höhe und geht dann langsam zurück. Dieses Regime hat *in allen Fällen rein nervöser Herzstörung* Erfolge erzielt. Dabei bestanden durchweg neben mehr oder weniger schweren Ungleichmäßigkeiten der Herzaktion zum Teil recht intensive Anfälle von *Stenokardie* und *Herzangst*. Bei der Mehrzahl der Kranken sind unter Valyl alle Störungen verschwunden.

Zweckmäßig ist es, diese Kur in regelmäßigen Intervallen zu wiederholen, wie dies auch bei *Misch-Zuständen auf epileptischer, hysterischer und paralytischer Basis* notwendig ist. Autor spricht aus seinen Erfahrungen heraus das Valyl als ein wertvolles therapeutisches Agens an auch für diejenigen psychopathischen Zustände, *die mit Alterationen in der Vasomotion* liiert sind.

Prof. Dr. H. Fritsch (Die deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts Bd. IX, pag. 575) weist darauf hin, daß man *bei den klimakterischen Beschwerden* nicht immer ohne ein bestimmtes Kurverfahren oder Medikament auskommt. Bei den üblichen Symptomen, wie *Dyspepsie, Hysteroneurosis,*

Hemikranie, Schlaflosigkeit und „habituellen" Schmerzen tat Valyl gute Dienste, täglich 4—5 Kapseln.

Dr. Knopf (Therapeutische Monatshefte 1906, No. 2) pflegte bei Ohrensausen außer den Brompräparaten auch Baldrian zu verordnen, von dem er zufolge der ungleichmäßigen Wirkung wieder abkam. Mit Erscheinen des Valyls ging er zu diesem Mittel über und ist mit demselben zufrieden. Selbst solche Fälle, bei denen das *Ohrensausen* auf einer alten Otosklerose basiert, konnten systematisch recht günstig beeinflußt werden. *„Das Valyl scheint also das beste bekannte Mittel gegen symptomatisches Ohrensausen zu sein."* Es empfiehlt sich weitere Versuche mit Valyl, 3—9 mal täglich 0,125 g, anzustellen.

Dr. Heinz Zikel (Zeitschrift für neuere physikalische Medizin 1908, No. 8) rühmt die beruhigende und sogar schmerzlindernde Wirkung des Valyls bei *nervösen Magenattacken.* Sicherlich wirkt das Valyl ähnlich dem Baldrian, aber anscheinend noch weit intensiver beruhigend auf das *gesamte Nervensystem."* Irgendwelche gastrischen Störungen wurden nicht beobachtet.

Literaturauszug über Valyl.

Kionka u. Liebrecht, Über ein neues Baldrianpräparat (Valeriansäurediäthylamid). Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, Nr. 49.

Klemperer, Valyl, ein empfehlenswertes Baldrianpräparat. Therapie der Gegenwart, Januar 1902.

Freudenberg, Valyl. Der Frauenarzt, 16. Mai 1902.

Bardet, Quelques considérations sur un nouvel antinervin. Bulletin Général de Thérapeutique 15 mai 1903.

Meyer, Un nuovo preparato di Baldriana: il Valyl. Gazzetta Internazionale di Medicina 1903, No. 23.

Kochmann, Über die Veränderlichkeit der Baldrianpräparate. Deutsche medizinische Wochenschrift 1904, No. 2.

Harraß, Über die narkotische und krampferregende Wirkung aliphatischer und aromatischer Säuren und ihrer Amide. Inaugural-Dissertation Jena 1903. Internationales Archiv für Pharmakodynamie und Therapie 1903, XI. Bd.

Kionka, Die Anästhetika. Die Deutsche Klinik 1903.

Goldmann, Über Valyl. Heilmittel-Revue 1904, No. 1.

W. Alter, Valyl. Therapie der Gegenwart 1904, Märzheft.

VALYLUN

(Literaturquellen).

Fritsch, Klimakterische Beschwerden. Die deutsche Klinik am Eingange des XX. Jahrhunderts, Band IX, pag. 575.

Kionka, Die Wirkung des Baldrians. Internationales Archiv für Pharmakodynamie und Therapie 1904, Band 3—4.

Ammelburg, Valyl, Sammelreferat. Ärztlicher Zentralanzeiger 1905, No. 16.

Wiechowski, Über experimentelle Beeinflussung des Kontraktionszustandes der Gefäße des Schädelinnern. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1905, Band LII.

Binswanger, Die Hysterie. Wien 1904, pag. 938.

Krogh, Neuere Nervenmittel; Valyl. Pharmacia 1905, No. 17.

Dornblüth, Behandlung der Schlaflosigkeit bei Neurasthenie. Medizinische Blätter 1905, No. 45.

Knopf, Valyl gegen Ohrensausen. Therapeutische Monatshefte 1905, Heft 2.

Schlecht, Über die Darreichung von Arzneimitteln in Rumpelschen Kapseln. Capsulae geloduratae. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 34.

Zikel, Zur Wirkung der Valylperlen. Zeitschrift für neuere physikalische Medizin 1908, No. 8.

Unverträgliche Arznei-Mischungen.

Acidum acetylo-salicylicum cave: Freie Säuren, Eisensalze, Alkalien.
Albarginum cave: Chloride, Tannin.
Antipyrinum cave: Tannin, Jod, Chinin, Eisensalze, Kalomel, Spiritus aetheris nitrosi.
Antipyrinum salicylicum cave: Freie Säuren; vide Antipyrin.
Argoninum vide Albargin.
Arterenolum cave: Alkalien, Eisenchloridlösung.
Benzosolum cave: Alkalien.
Dermatolum cave: Schwefelalkalien.
Ferripyrinum cave: Salizylsäure.
Gujasanolum cave: Alkalien.
Holocainum cave: Alkalien.
Homorenonum cave: Alkalien, Eisenchloridlösung, Natriumacetat.
Hypnalum cave: Amylnitrit.
Migraeninum vide Antipyrin.
Methylenum caeruleum cave: Ätzalkalien.
Novocainum cave: Alkalien, Tannin, Kalomel, Kaliumbichromat, Kaliumpermanganat, Silbersalze (diese sind mit Novocain. nitric. zu verordnen).
Pyramidonum cave: Amylnitrit, Apomorfin, Gummi arabicum.
Suprareninum cave: Alkalien, Eisenchloridlösung.
Tumenol-Ammonium cave: Salze, Säuren.
Tussolum vide Antipyrin.
Urethanum cave: Alkalien.

Serotherapeutische

und

Bakterien-Präparate.

Sera pro usu veterinario
sind in diesem
Sammelwerk nicht besprochen.

Hoechster Diphtherie-Heilmittel

(Diphtherieheilserum)
(Diphtherieantitoxin).

Nachdem Löffler im Jahre 1884 den Erreger der Diphtherie entdeckt hatte, und nachdem die ätiologische Bedeutung des Löfflerschen Bazillus für die Diphtherie durch die Arbeiten von Roux und Yersin, Zarniko, Escherich u. a. bestätigt worden war, gewann man bald tiefere Einblicke in die Natur des Krankheitsprozesses der Diphtherie. Man erkannte, daß die Diphtherie unter der großen Zahl der damals bereits bekannten Infektionskrankheiten insofern eine Sonderstellung einnimmt, als die Diphtheriebazillen den befallenen Organismus nicht überschwemmen, sich nicht in allen Teilen desselben ausbreiten, sondern sich nur an der Eingangspforte völlig lokalisiert entwickeln und von hier aus ein lösliches, leicht diffusibles Gift in den Körper entsenden, welches die eigentliche Ursache der schweren und bedrohlichen Krankheitsymptome bei der Diphtherie des Menschen bildet. Dieser Anschauung zufolge ist die Diphtherie als eine Intoxikationskrankheit oder Toxikose aufzufassen. Bestätigt wurde diese Annahme durch die Entdeckung und den Nachweis des löslichen Diphtherietoxins bei diphtheriekranken Individuen und in der keimfreien Kulturflüssigkeit von Bouillonkulturen des Diphtheriebazillus.

Das Diphtherietoxin, welches von Löffler, Roux und Yersin fast gleichzeitig entdeckt wurde, muß als ein Stoffwechselprodukt der Diphtheriebazillen aufgefaßt werden, welches diese im Innern ihrer Zellen produzieren und in ihre Umgebung absondern. Bereits einige Jahre zuvor hatte Behring bei Gelegenheit seiner Studien über die keimtötende Wirkung

des Jodoforms Stoffwechselprodukte bakteriellen Ursprunges kennen gelernt. Hier handelte es sich freilich um Produkte der Eiter erregenden Kokken, welche Behrings Aufmerksamkeit fesselten und welche ihm eine Erklärung für die keimtötende Wirkung des Jodoforms lieferten.

Das Jodoform wird unter dem Einfluß der erwähnten Stoffwechselprodukte unter Abscheidung von Jod zerlegt, wobei die Stoffwechselprodukte insofern eine Veränderung erleiden, als sie entgiftet werden.

Auch isolierte Stoffwechselprodukte der Eitererreger, wie z. B. das von Brieger dargestellte Kadaverin vermögen Jodoform zu spalten und werden hierbei ebenfalls entgiftet. Offenbar waren es diese Vorstudien über die Wirkung des Jodoforms, wie überhaupt seine eingehenden Arbeiten über die Natur der keimtötenden Mittel, welche in der klassischen Abhandlung „Desinfektion, Desinfektionsmittel und Desinfektionsmethoden" niedergelegt sind, welche Behring die neuen Arbeiten über den Diphtheriebazillus und dessen extrazelluläres Toxin mit dem größten Interesse verfolgen ließen und ihn gleichzeitig darauf verwiesen, nach Methoden zu suchen, wie dieses Toxin im erkrankten Organismus wirksam bekämpft werden könne.

Auch für diese Arbeiten dienten frühere Untersuchungen zur Grundlage und Richtschnur. Bei seinen Studien über die Milzbrandinfektion hatte Behring die auffällige Entdeckung gemacht, daß ausgewachsene weiße Ratten gegen eine Infektion mit Milzbrand unempfänglich sind und daß diese Unempfänglichkeit auf eine charakteristische Eigenschaft des Blutes resp. des Blutserums der Tiere zurückzuführen ist. Behring beobachtete nämlich, daß das Blutserum der weißen Ratten Milzbrandbazillen in vitro abzutöten vermag, während das Blut von Tieren, welche durch Milzbrandbazillen infiziert werden können, diese Eigenschaft nicht besitzt. Diese Beobachtung wurde später von Hans Buchner zum Ausgangspunkt seiner Studien über die antibakteriellen und bakteriziden Eigenschaften des normalen Blutes von Menschen und Tieren gemacht. Diese Studien führten zur Entdeckung der Alexine und zur Erklärung der angeborenen Widerstandsfähigkeit vieler Individuen gegen bestimmte Infektionskrankheiten, also zur Erklärung der sogenannten natürlichen Resistenz.

In einer weiteren Arbeit, welche Behring in Gemeinschaft mit Nissen veröffentlichte, wurde bald darauf die überraschende Tatsache aufgedeckt, daß das Blutserum von

Meerschweinchen, welche durch mehrfache Injektionen von Reinkulturen des Vibrio Metschnikovi vorbehandelt waren, die Eigenschaft besitzt, auf die Vibrionen entwicklungshemmend und abtötend zu wirken, während das Serum nicht vorbehandelter Tiere diese Eigenschaft nicht aufweist.

Für alle späteren Arbeiten Behrings ist diese Beobachtung von der größten Bedeutung geworden; ja man kann wohl sagen, daß die Entdeckung bakterizider Kräfte in dem Blutserum jener mit dem Vibrio Metschnikovi vorbehandelter Meerschweinchen den Grundstein bilden, auf welchem Behring das ganze Gebäude seiner Immunitätslehre und der Serumtherapie aufgerichtet hat.

Nach diesem Vorstudium mußte sich das Interesse Behrings vorzugsweise auf diejenigen Infektionskrankheiten richten, bei welchen die eigentlichen allgemeinen Krankheitserscheinungen lediglich durch sezernierte, sich in der Säfte- und Blutbahn verbreitende Gifte verursacht werden. Hieraus erklärt es sich, daß er sich in der Folgezeit hauptsächlich mit den beiden Infektionskrankheiten befaßte, bei welchen der Intoxikationscharakter am meisten ausgeprägt ist, nämlich mit der Diphtherie und dem Tetanus.

Alle auf diesem Gebiete von Behring und seinem Mitarbeiter Kitasato unternommenen Versuche verfolgten von vornherein zwei Richtungen. Erstens sollten Mittel und Wege gefunden werden, um empfänglichen Versuchstieren Schutz gegen eine nachfolgende Infektion mit den lebenden Erregern zu verschaffen, zweitens aber, und darauf legte Behring von Anfang an das größte Gewicht, sollten empfängliche Tiere auch gegenüber einer Intoxikation mit den löslichen Giften widerstandsfähig gemacht werden.

Was die Diphtherie betrifft, so stellte Behring zunächst fest, daß man imstande ist, mit Vollkulturen, welche durch mäßiges Erwärmen sterilisiert sind, bei Versuchstieren Immunität zu erzeugen, so daß man die vorbehandelten Tiere mit reichlichen Mengen lebender und virulenter Bazillen infizieren kann, ohne Krankheitserscheinungen auszulösen.

Ferner fand Behring im Jodtrichlorid ein Mittel, welches lebende und hochgiftige Diphtheriekulturen nicht nur sterilisierte, sondern auch entgiftete.

Versetzte er 4 Wochen alte Diphtheriebouillonkulturen mit Jodtrichlorid im Verhältnis von 1:5000 und spritzte 24 Stunden später 2 ccm dieser Mischung in das Peritoneum

eines Meerschweinchens, so konnte er 3 Wochen später diesem Tiere große Mengen lebender Diphtheriebazillen injizieren, ohne daß dasselbe erkrankte.

Sodann fand Behring, daß Meerschweinchen, welche einer Infektion mit lebenden Diphtheriebazillen erlegen waren, in der Brusthöhle ein charakteristisches, wasserklares, bakterienfreies Transsudat aufwiesen, welches für andere Versuchstiere eine stark giftige Eigenschaft besaß. Behandelte er nun gesunde Meerschweinchen mit untertödlichen Dosen dieser Transsudate, so konnte er den vorbehandelten Tieren ebenfalls beträchtliche Mengen lebender Diphtheriebazillen beibringen, ohne Krankheit zu verursachen.

Erwähnenswert ist fernerhin noch, daß Behring auch durch örtliche Behandlung mit Jodtrichlorid und auch mit Wasserstoffsuperoxyd gewisse Schutzwirkungen gegen lebende Diphtheriebazillen erreichen konnte.

Behring wiederholte nun alle diese Versuche und stellte fest, daß die von ihm angewandten Immunisierungsmethoden dazu geeignet waren, den Versuchstieren nicht nur Schutz gegenüber den lebenden Diphtheriebazillen, sondern auch gegen das von diesen Bazillen produzierte keimfreie Toxin zu verleihen.

Er konstatierte überdies, daß man den Schutz, welchen in geeigneter Weise vorbehandelte Tiere gegenüber der Infektion mit lebenden Kulturen und gegenüber der Intoxikation mit wirksamen Diphtherietoxinen besitzen, durch das Blut resp. Blutserum der geschützten Tiere auf andere Versuchstiere übertragen kann, und daß das Blutserum der vorbehandelten Tiere außerdem die Eigenschaft besitzt, bereits erkrankte Tiere zu heilen und das Diphtherietoxin in vitro zu neutralisieren.

Da das Blutserum vorbehandelter Tiere auf die lebenden Diphtheriebazillen, im Gegensatz zu den bei der Vibrionenseptikämie beobachteten Tatsachen, ohne jede Einwirkung war, so schloß Behring aus seinen Versuchsergebnissen, daß die dem Blut resp. Blutserum gegen Diphtherie immuner Tiere innewohnende Heil- und Schutzkraft ihre Wirksamkeit vorzugsweise auf das Diphtherietoxin entfalte, daß die den Versuchstieren verliehene Immunität also als antitoxische Immunität anzusprechen war, und daß im Blute immunisierter Tiere das Vorhandensein eines Stoffes vermutet werden mußte, welcher als Antitoxin zu bezeichnen ist.

Für die weiteren Arbeiten Behrings war hierdurch der Weg vorgezeichnet. Es mußte erwiesen werden, daß die Erzeugung der antitoxischen Kraft im Blutserum durch Immunisierung mit keimfreiem und löslichem Diphtherietoxin erreicht werden konnte.

Das Diphtherietoxin ist, wie dies bereits die Arbeiten von Roux und Yersin erwiesen haben, in den keimfreien Filtraten von älteren Diphtheriebouillonkulturen enthalten. Dieses Toxin wurde in Zukunft einzig und allein für die Immunisierung verwendet, und es gelang auf diesem Wege, kleine Versuchstiere nicht nur giftfest, sondern auch widerstandsfähig gegen die Infektion mit lebenden Diphteriekulturen zu machen. Es gelang fernerhin, den Gehalt des Blutserums der immunisierten Tiere an Antitoxin ganz erheblich zu erhöhen.

Nach Abschluß dieser Vorarbeiten faßte Behring den Entschluß, seine durch Laboratoriumsexperimente gewonnenen Erfahrungen zur Bekämpfung der Diphtherie des Menschen in systematischer Weise zu verwerten. Mit weitem Blick erkannte er, daß zur Verwirklichung dieses Planes den Arbeiten im Laboratorium eines wissenschaftlichen Institutes zu enge Grenzen gesetzt sind. Er wandte sich deshalb an die Farbwerke vorm. Meister Lucius & Brüning zu Hoechst a/M., in deren Bakteriologischer Abteilung die Arbeiten zur Herstellung eines am Krankenbette verwendbaren Diphtherieheilserums alsbald in Angriff genommen wurden.

Darstellung. Für die fabrikmäßige Gewinnung eines geeigneten Präparates war allerdings wiederum eine große Reihe von Vorversuchen erforderlich, deren Durchführung einen erheblichen Aufwand von Kosten und Mühe verursachte.

Zunächst mußte die Gewinnung des Diphtherietoxins systematisch erforscht werden, auf dessen Wirksamkeit die Herstellung eines brauchbaren Antitoxins in erster Linie beruht. Hierzu war es erforderlich, Methoden ausfindig zu machen, nach welchen die zuverlässige Bewertung eines Diphtherietoxins möglich ist. Es waren fernerhin Vorstudien erforderlich über die Haltbarkeit des Toxins und die Möglichkeit seiner Konservierung.

Die ersten Versuche zur Gewinnung eines wirksamen Diphtherietoxins lehrten alsbald, daß es nur sehr wenige Diphtheriekulturen gibt, welche auf unseren künstlichen Nährböden wirklich hochwertige Toxine produzieren. Es sind in

der Zeit von den ersten Anfängen der einschlägigen Versuche bis auf den heutigen Tag in der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke viele Hunderte von differenten Diphtheriekulturen auf ihre Giftbildung hin untersucht worden, und man hat nur sehr wenige Kulturen ausfindig gemacht, welche hinsichtlich ihrer Giftproduktion Zufriedenstellendes leisten. Welche Schwierigkeiten die Auffindung solcher toxigener Kulturen darbietet, geht schon daraus hervor, daß auf Grund zuverlässiger Informationen die Annahme berechtigt ist, daß von seiten sämtlicher Anstalten, welche sich mit der Herstellung des Diphtherieserums befassen, und dies sind in allen zivilisierten Ländern zusammengenommen etwa 25, ein und derselbe Diphtheriestamm zur Erzeugung des Diphtherieantitoxins Verwendung findet. In der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke allerdings wird diese Kultur zur Giftproduktion bereits seit mehreren Jahren nicht mehr verwendet.

Eine weitere wichtige Aufgabe war die Auffindung und die Auswahl geeigneter Serumproduzenten. Behring hatte bereits bei seinen Vorstudien die Notwendigkeit eingesehen, für die Bereitung des Diphtherieserums größere Tiere zu verwenden als Meerschweinchen und Kaninchen, da die Ausbeute an Serum bei diesen Tieren eine allzu geringe war. Behring hat aus diesem Grunde bereits Schafe und Ziegen mit Erfolg immunisiert. Auch in den Hoechster Farbwerken wurden die ersten Mengen von Diphtherieserum, welche praktische Verwendung fanden, durch Immunisierung von Schafen gewonnen. Bald aber stellte sich heraus, daß das in jeder Beziehung für die Serumgewinnung am besten geeignete Tier das Pferd ist. Heutzutage wird das Diphtherieserum wohl überall durch Behandlung von Pferden gewonnen. In der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke werden neuerdings Versuche darüber angestellt, ob Maultiere zur Serumgewinnung herangezogen werden können, jedoch sind diese Versuche noch zu jungen Datums, um aus ihnen schon jetzt endgültige Schlüsse ziehen zu können. An dieser Stelle verdient hervorgehoben zu werden, daß auch die Pferde unter sich sehr große, individuelle Schwankungen zeigen, und daß noch lange nicht jedes Pferd, welches nach einer bewährten Immunisierungsmethode mit einem erfahrungsgemäß guten Toxin behandelt wird, ein brauchbares Serum liefert. Inwieweit für diese auffallenden Schwankungen der Pferde Unterschiede im Alter, in der Rasse und dem Ernährungszustande der Pferde ver-

antwortlich zu machen sind, ist trotz der an vielen Hunderten von Pferden gesammelten Erfahrung schwer zu entscheiden.

Vorbedingung für die Brauchbarkeit eines Pferdes ist selbstverständlich, daß das Tier absolut gesund ist. In der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke werden infolgedessen nur Pferde eingestellt, welche in besonderen, in einem benachbarten Dorfe gelegenen Stallungen unter ständiger tierärztlicher Kontrolle eine Quarantänezeit von 6 – 8 Wochen durchgemacht haben. In dieser Zeit wird der Gesundheitszustand der Tiere nach den verschiedensten Richtungen hin auf das sorgfältigste untersucht. Namentlich werden alle Pferde der Malleïnprobe unterworfen. Fernerhin wird das Blut der Pferde auf das Vorhandensein von Rotzbazillen agglutinierenden Stoffen nach der Methode von Schütz geprüft, und zwar wird zu diesem Zwecke eine Testflüssigkeit benutzt, welche im pathologischen Institut der Tierärztlichen Hochschule zu Berlin hergestellt und uns in dankenswerter Weise von Herrn Professor Dr. Schütz jederzeit zur Verfügung gestellt wird.

Was das Alter betrifft, so haben sich Pferde von vier bis neun Jahren bisher am besten bewährt.

Hinsichtlich der Rasse ist soviel zu sagen, daß der kaltblütige Schlag wegen seiner Giftunempfindlichkeit ungeeignet ist, während sehr edel gezogene, und zwar namentlich englische Vollblutpferde im allgemeinen eine so große Überempfindlichkeit zeigen, daß dadurch die Durchführung der Behandlung häufig zur Unmöglichkeit gemacht wird. Am besten geeignet erscheint ein gut gezogenes, mittelkräftiges, vollkommen fehlerfreies Halbblutpferd im Alter von 4–9 Jahren.

Was die eigentliche Immunisierungsmethode anbelangt, so wurde an dem Grundprinzip, welches Behring für die Erzeugung eines antitoxischen Immunserums festgelegt hatte, im Laufe der Jahre nichts geändert. Nach wie vor wird das Serum durch Immunisierung von Pferden mit Hilfe von keimfreien Filtraten toxigener Diphtheriekulturen hergestellt. Die Applikationsweise ist die subkutane Injektion.

Von allen Versuchen, das Toxin durch chemische oder physikalische Agenzien abzuschwächen, so namentlich von der Verwendung des Jodtrichlorids oder des Wasserstoffsuperoxyds ist man vollständig zurückgekommen und man verwendet als einziges Abschwächungsmittel der Giftwirkung für die ersten Injektionen die Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung.

Die Wirkung des Diphtherietoxins auf Pferde besteht im allgemeinen in einer akut einsetzenden Fieberreaktion, welche bei geringen Giftdosen oder bei bereits immunen Tieren selten länger als 24—48 Stunden andauert. Bei stärkeren Dosen treten lokale Ödeme an der Injektionsstelle auf, welche bei empfindlichen Tieren sehr bedeutende Ausdehnungen annehmen können. Bei stark überempfindlichen Tieren werden durch die Einspritzung von Giftmengen, welche die Dosis letalis minima für Meerschweinchen kaum übersteigen, oft schon heftige Vergiftungserscheinungen ausgelöst, welche sich in starker Schweißabsonderung, in profusen Diarrhöen, in mangelnder Freßlust und in rapider Abnahme des Körpergewichtes äußern. Der Tod solcher Tiere erfolgt oft schon 24 Stunden nach der Giftinjektion. Die Obduktion liefert das Bild einer akuten Darmentzündung.

Wiewohl derartige Mißerfolge zu den Seltenheiten gehören, so geht aus dem Gesagten doch soviel hervor, daß die Wahl der Anfangsdosis bei der Immunisierung mit Diphtheriegift sehr große Schwierigkeiten bereitet, und daß man zur Behandlung der Tiere nur solche Toxine verwenden darf, über deren Wirkung und Leistungsfähigkeit man sich zuvor durch Versuche an kleineren Tieren völlige Klarheit verschafft hat.

Die Gewöhnung an das Gift wird auf einem Wege erreicht, den Ehrlich einmal sehr treffend als das „Einschleichen in den Organismus" des Pferdes bezeichnet hat. Im allgemeinen gilt als Regel, die ersten Injektionen kleiner Mengen in rascher Aufeinanderfolge vorzunehmen und zwischen den größeren Dosen einen Zeitraum von 6—9 Tagen verstreichen zu lassen. Bei jeder Injektion tritt eine Erhöhung der Dosis ein, welche sich nach der individuellen Empfindlichkeit, nach der Fieberkurve und den Gewichtsschwankungen des Pferdes richtet. Außerdem ist es unbedingt erforderlich, von Zeit zu Zeit Blutproben zu entnehmen, um durch genaue Antitoxinbestimmung den Stand der Immunisierung feststellen zu können.

Besitzt eine solche Blutprobe einen genügenden Gehalt an Antitoxin, so wird von weiteren Giftinjektionen Abstand genommen. Das Pferd bleibt 8—10 Tage nach der letzten Toxininjektion in Ruhe. Sodann wird zur Blutentnahme geschritten. Diese wird so vorgenommen, daß man unter sorgfältiger Beobachtung aseptischer Kautelen eine sterilisierte,

am unteren Ende scharf abgekantete Blutkanüle in die gestaute Vena jugularis des Pferdes einstößt und das ausfließende Blut in einem hohen zylindrischen Standgefäß auffängt.

Die Gefäße mit dem Blute bleiben an einem kühlen Orte etwa 10—12 Stunden stehen. In dieser Zeit ist die Gerinnung vollendet, und das Serum hat sich vollkommen abgeschieden, so daß es leicht abgehoben werden kann. Das Serum wird zum Zwecke der Konservierung so bald als möglich mit Karbolsäure (0,5 %) versetzt, außerdem erhält es einen geringen Zusatz von Glyzerin, wodurch das Gefrieren des Serums bei Winterkälte verhindert wird.

Die Menge des Blutes, welche durch einen Aderlaß entnommen werden kann, richtet sich nach der Konstitution des Pferdes. Im allgemeinen kann man 4—6 Liter Blut auf einmal entnehmen und kann diese Operation innerhalb von 6 Tagen dreimal wiederholen.

Schon während der Blutentnahme findet eine Verminderung des Antitoxingehaltes des Serums statt, welche bei der vierten Entnahme oft 25 % und mehr von dem Antitoxingehalte des Serums der ersten Entnahme beträgt.

Nach der letzten Blutentnahme muß das Pferd solange in Ruhe bleiben, bis sich die entzogene Blutmenge wieder vollkommen ersetzt hat. Dies gibt sich dadurch zu erkennen, daß das Pferd sein normales Gewicht wiedererlangt hat. Bei kräftiger Ernährung erfordert dies einen Zeitraum von 6—8 Wochen.

Nach Ablauf dieser Zeit ist der Antitoxingehalt des Blutes so bedeutend gefallen, daß es einer erneuten Immunisierung bedarf, um wieder zu brauchbarem Serum zu gelangen. Diese zweite Immunisierungsperiode ist jedoch von kürzerer Dauer als die erste, da man die Behandlung des Pferdes mit weit größeren Toxinmengen beginnen kann, als dies bei einem noch nicht behandelten Pferde der Fall ist.

Die wiederholten Behandlungen und Blutentziehungen werden von den meisten Pferden sehr gut vertragen. In der Serumstation der Farbwerke befinden sich Pferde, welche bereits größere Mengen von Blut geliefert haben, als ihr eigenes Körpergewicht beträgt und welche sich trotzdem sehr wohl befinden.

Die Fähigkeit der Antitoxinerzeugung erleidet bei dieser periodischen Behandlungsweise eine sukzessive Schwächung.

Pferde, welche bei der ersten Behandlung ein 7—800 faches Serum lieferten, produzieren bei der vierten Behandlung oder auch schon früher kaum ein 3—400 faches Serum. Diese Tatsache erklärt sich offenbar durch eine allmähliche Abstumpfung des Organismus gegen das Toxin.

Die fabrikationsmäßige Herstellung des Diphtherieserums ist also mit zahlreichen, nicht unerheblichen Schwierigkeiten verbunden. Dieselben werden noch dadurch erhöht, daß die Farbwerke grundsätzlich nur solches Serum abgeben, welches mindestens 400 Antitoxineinheiten in einem ccm enthält. Dieser Grundsatz ist um so schwieriger aufrechtzuerhalten, als von der Vornahme aller Manipulationen, durch welche eine künstliche Erhöhung oder Konzentration des Antitoxingehaltes des Serums erreicht werden könnte, prinzipiell Abstand genommen wird. Das Serum der Farbwerke, welches nach der angegebenen Methode gewonnen worden ist, besitzt, und hierin liegt ein Vorzug vor den Serumpräparaten anderer Herkunft, eine fast unbegrenzte Haltbarkeit. Diese Tatsache ist nicht nur durch zahlreiche Versuche, welche in der bakteriologischen Abteilung der Farbwerke angestellt wurden, bewiesen, sondern fand auch ihre Bestätigung durch entsprechende Befunde, zu welchem einschlägige Versuche führten, welche in dem Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. ausgeführt wurden. Infolgedessen sah sich die preußische Staatsregierung dazu veranlaßt, daß sie jegliches Diphtherieserum 3 Jahre lang im Verkehr beläßt und erst nach Ablauf dieser Zeit zur Einziehung bestimmt. Auf diese Verhältnisse wird bei Besprechung der Prüfung und der staatlichen Kontrolle des Serums näher eingegangen werden. Hier sei nur soviel erwähnt, daß der Wunsch vieler Ärzte, stets nur ganz frisches Diphtherieserum zu verwenden, jeder wissenschaftlichen Begründung entbehrt und mit der in den letzten Jahren auf experimentellem Wege gewonnenen Erfahrung in direktem Widerspruche steht.

Es liegen sogar Erfahrungen darüber vor, daß abgelagertes Serum dem frischen Serum gegenüber gewisse Vorzüge besitzt. Frisches Serum erleidet in den ersten Wochen nach der Entnahme aus dem Tierkörper eine Abschwächung des Antitoxingehaltes, welche wahrscheinlich durch den Zusatz von Karbolsäure veranlaßt wird. Bei abgelagertem Serum findet keine Verminderung des Antitoxingehaltes mehr statt. Man ist deshalb dazu übergegangen, grundsätzlich

nur noch Serum abzugeben, resp. der staatlichen Kontrolle zu unterwerfen, welches mindestens 3 Monate lang gelagert hat. Beim Lagern muß das Serum selbstverständlich vor starkem Erwärmen und vor Licht geschützt werden. Übrigens scheinen Temperaturen bis zu 36° C. auf den Antitoxingehalt des Serums ohne Einfluß zu sein. Das Diphtherieserum eignet sich infolgedessen durchaus zum Versand und zur Verwendung in tropischen Gegenden. Um diese Behauptung zu beweisen, haben wir genau geprüftes Diphtherieserum wiederholt in die Tropen gesandt, dasselbe wurde dort, ohne besondere Kautelen zu beachten, längere Zeit aufbewahrt und gelangte dann an uns zurück. Eine Verminderung des Wirkungswertes eines in dieser Weise behandelten Serums haben wir niemals konstatieren können.

Ein weiterer Vorzug des älteren Serums liegt darin, daß bei seiner Verwendung, wie dies zahlreiche Erfahrungen gelehrt haben, die störenden Nebenerscheinungen, welche an die Einverleibung eines artfremden Blutserumpräparates in den menschlichen Organismus geknüpft sind, in weit geringerem Maße auftreten, als nach Applikation von frischem Diphtherieserum. Über die Wirkung artfremder Eiweißstoffe sind in den letzten Jahren zahlreiche Untersuchungen angestellt worden, und man hat die Summe der Erscheinungen, welche durch die Einspritzung von artfremden Eiweißstoffen ausgelöst werden, nach dem Vorschlage von Pirquets als „Serumkrankheit" bezeichnet. Diese Erscheinungen bestehen in einer Erhöhung der Körpertemperatur, in dem Auftreten von Urtikaria, von Gelenkschwellungen und Gelenkschmerzen am achten bis zehnten Tage nach einer ersten Injektion von Pferdeserum. Alle Beobachtungen stimmen darin überein, daß das Auftreten dieser oft sehr störenden Nebenwirkungen des Serums von der spezifischen Natur des Präparates vollkommen unabhängig ist und nur von der Einverleibung artfremder Eiweißstoffe herrührt. Auch darf aus dem Auftreten dieser Nebenerscheinungen niemals auf eine mangelhafte Beschaffenheit des Serumpräparates geschlossen werden, sondern sie sind in allen Fällen von einer bestehenden Überempfindlichkeit des betreffenden Patienten gegen artfremde Eiweißstoffe abhängig.

Prüfung. Schon bald nach der Entdeckung der Heilkraft des Blutserums von Tieren, welche mit Diphtherietoxin vor-

behandelt waren, machte sich die Notwendigkeit geltend, für das Toxin ebenso wie für das Antitoxin brauchbare und einwandfreie Prüfungsmethoden zu besitzen. Die jetzt allgemein üblichen Prüfungsverfahren für das Toxin und das Antitoxin gründen sich auf eine große Anzahl von experimentellen Versuchen Behrings und seiner Mitarbeiter und nicht zum geringsten Teil auf die eingehenden experimentellen Untersuchungen und theoretischen Spekulationen Ehrlichs.

Zunächst mußte für das Toxin eine einwandfreie Bewertungsmethode gefunden werden, und hierzu war es naturgemäß erforderlich, einen Maßstab festzusetzen, mit welchem ein beliebiges Diphtherietoxin verglichen werden konnte. Es entstand so die Behringsche Diphtherietoxin-Einheit. Als solche bezeichnete Behring diejenige Menge eines Toxins, welche imstande ist, ein Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht innerhalb von 4 Tagen zu töten. Später wurde diese Einheit wieder verlassen, und es wurde an Stelle derselben die Ehrlichsche Toxineinheit gesetzt, welche noch heutzutage, als die allein gültige, allen Wertbestimmungen des Diphtheriegiftes und -Gegengiftes zugrunde gelegt wird. Eine Toxineinheit bedeutet nach Ehrlich diejenige Menge eines Giftes, welche 100 Meerschweinchen von 250 g Körpergewicht zu töten vermag. Eine Giftlösung, welche diese Toxineinheit in einem ccm beherbergt, von welcher also $\frac{1}{100}$ ccm die tödliche Dosis für ein Meerschweinchenvon 250 g Körpergewicht darstellt, wird als Einfach Normal bezeichnet.

Ganz naturgemäß definiert sich hiernach eine Antitoxineinheit als diejenige Menge eines Antitoxins, resp. antitoxinhaltigen Blutserums, welche eine Toxineinheit gerade zu neutralisieren imstande ist.

Nach der Anschauung Ehrlichs vollzieht sich die Einwirkung des Diphtherieantitoxins auf das Diphtherietoxin nach den Grundsätzen der chemischen Affinitätslehre. Für die Einwirkung des Antitoxins auf das Toxin besitzt das Gesetz der multiplen Proportionen Gültigkeit, d. h. zur Neutralisierung eines Multiplums von Toxineinheiten ist die berechenbare Menge von Antitoxineinheiten erforderlich.

Die Prüfung des Antitoxins gründet sich naturgemäß auf ein Toxin, dessen Wirksamkeit vorher genau festgestellt worden ist. Ein solches Toxin, welches man für Prüfungszwecke dauernd vorrätig hält und nach besonderen Methoden konserviert, wird als Diphtherie-Test-Toxin bezeichnet. Die

eingehenden Studien Ehrlichs über die Konstitution des Diphtheriegiftes haben nun gelehrt, daß das Diphtherietoxin hinsichtlich seiner Wirkung auf Versuchstiere und hinsichtlich seiner Bindungsfähigkeit gegenüber dem Antitoxin äußerst labil ist. Nach Ehrlichs Auffassung ist das Diphtheriegift, wie es sich in einer durch Filtration keimfrei gemachten Diphtheriebouillon vorfindet, keine einheitliche Substanz. Schon in frischer Diphtheriebouillon finden sich zwei in ihrer Wirkung auf Versuchstiere differente Substanzen vor. Die eine derselben, das eigentliche Toxin, bewirkt die akuten Vergiftungserscheinungen und den baldigen Tod der Tiere. Die andere Substanz, welche Ehrlich Toxon nennt, bewirkt bei Tieren, welche mit untertödlichen Dosen des Giftes behandelt worden sind, das Auftreten von Lähmungserscheinungen und den sogenannten Spättod, welcher oft erst mehrere Wochen nach der erfolgten Gifteinspritzung einzutreten pflegt. Zu diesen beiden Varietäten des Diphtheriegiftes gesellt sich in älteren Kulturfiltraten noch ein weiterer Bestandteil hinzu. Es ist dies eine Modifikation, in welche das Toxin beim längeren Aufbewahren allmählich übergeht. Sie wird als Toxoid bezeichnet und ist im Gegensatz zu dem Toxin und Toxon vollkommen ungiftig. Auf der Bildung des Toxoids aus dem Toxin-Molekül beruht die Abschwächung, welche eine Diphtheriegiftlösung beim Aufbewahren allmählich erleidet.

Die Beschaffenheit einer Diphtheriegiftlösung, resp. ihr Gehalt an Toxoid, Toxin und Toxon würde für die Verwendung eines solchen Giftes zur Bewertung eines Antitoxins vollkommen irrelevant sein, wenn das Toxoid und das Toxon zu dem Antitoxin keine Avidität besäßen. Da dieses jedoch der Fall ist, so ist es erforderlich, eine Giftlösung genau zu analysieren, bevor sie als Diphtherie-Test-Toxin Verwendung finden kann.

Nach Ehrlichs Untersuchung ist sowohl das Toxoid, wie das Toxin und das Toxon zur Bindung von Antitoxin befähigt, und zwar besitzt das Toxin eine mittlere, das Toxon eine geringere, und das Toxoid die größte Verwandtschaft zu dem Antitoxin. Fügt man infolgedessen zu einer Diphtheriegiftlösung eine beliebige Menge von Antitoxin hinzu, so wird zunächst das Toxoid, dann das Toxin und zuletzt das Toxon an das Antitoxin gefesselt werden. Ehrlich hat alle diese Verhältnisse durch eingehende Versuche studiert und für jedes von ihm untersuchte Diphtheriegift ein Schema aufgestellt,

welches er als Giftspektrum bezeichnet; an einem solchen kann man den jeweiligen Gehalt an den drei Giftvarietäten sofort erkennen.

Für die praktische Bewertung eines Toxins ist es vor allen Dingen erforderlich, drei Werte festzulegen. Zunächst ist es notwendig, die Dosis letalis minima (d. l.) zu bestimmen. Es geschieht dies durch Verwendung von Meerschweinchen von 250 Gramm Körpergewicht. Bei subkutaner Einverleibung der letalen Dosis müssen diese Meerschweinchen in vier Tagen nach der Einspritzung verenden. Fernerhin ist diejenige Giftmenge zu bestimmen, welche gerade von einer Antitoxineinheit soweit neutralisiert wird, daß das Gemisch beider bei Versuchstieren keinerlei Krankheitserscheinungen hervorbringt. Die hierbei gefundene Giftmenge wird von Ehrlich als „Limes glatt" bezeichnet (L. 0.) Fernerhin ist zu ermitteln, welche Giftmengen der neutralen Mischung von Toxin und Antitoxin hinzugefügt werden müssen, um gerade den Tod eines Meerschweinchens von 250 Gramm herbeizuführen. Diese Größe wird von Ehrlich als „Limes" tot (L. +) bezeichnet. Nach der vorher gegebenen Definition der Toxin- und Antitoxineinheit sollte man annehmen, daß die Größen L. + und L. 0. einfach durch Rechnung ermittelt werden könnten, wenn man nur die Dosis letalis minima für das Toxin genau festgelegt hat und ein genau eingestelltes Antitoxin besitzt. Dies trifft für den Wert L. 0. tatsächlich zu. Der Wert L. + jedoch schwankt für verschiedene Diphtheriegifte in sehr weiten Grenzen und weicht von dem durch die Berechnung gefundenen Werte sehr bedeutend ab. Aus diesem Grunde sah sich Ehrlich veranlaßt, auf die Bestimmung des L. + Wertes, resp. auf die Bestimmung der Differenz des Wertes L. 0. und des Wertes L. + für jedes Diphtheriegift ganz besonderes Gewicht zu legen. Er bezeichnet diese Differenz als D. Wert eines Giftes und fand, daß derselbe nur bei ganz frischen Diphtheriegiftlösungen eine tödliche Minimaldosis beträgt, während er für ältere Gifte alle Werte von 1 bis 100 durchlaufen kann.

Die Veränderlichkeit einer Diphtheriegiftlösung führte schließlich dahin, daß Ehrlich die Prüfung des Diphtherieserums nicht mehr auf das Diphtheriegift, sondern auf das Diphtherieantitoxin basierte. Von dem unter Ehrlichs Leitung stehenden Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. wird seit einigen Jahren ein genau eingestelltes Diph-

therie-Test-Antitoxin verausgabt. Dasselbe ist ein Trockenpräparat, welches in besonders konstruierten, luftleeren Gefäßen aufbewahrt und abgegeben wird. Dieses offizielle Diphtherie-Test-Serum, dessen Antitoxingehalt auf das genauste festgestellt ist und im Frankfurter Institut beständig von neuem kontrolliert wird, ermöglicht es, für jedes beliebige Diphtheriegift die drei Orientierungswerte (d. l., L.0. und L. +) genau zu ermitteln. Ist dieses geschehen, so kann das betreffende Gift als Test-Toxin zur Bewertung eines Diphtherieserums benutzt werden.

Übrigens gibt das staatliche Prüfungsinstitut in Frankfurt a. M. auch ein flüssiges Diphtherie-Test-Toxin ab unter genauer Angabe der Prüfungsdosis. Für diese Angabe wird allerdings nur eine Garantie von drei Wochen geleistet. Es hängt dies mit der Labilität einer derartigen Giftlösung zusammen.

Die Ehrlichsche Prüfungsmethode gründet sich auf die Voraussetzung, daß die Absättigung oder Neutralisierung des Toxins durch das Antitoxin im Reagenzglase, also außerhalb des Tierkörpers erfolgt. Es wird deshalb zur Prüfung eine Mischung von Toxin und Antitoxin an Versuchstiere verimpft. Mehrfach ist die Frage aufgeworfen worden, ob die Bestimmung des Antitoxingehaltes nach der Ehrlichschen Mischungsmethode auch für die Beurteilung des Heilwertes eines Diphtherieserums genügende Anhaltspunkte darbietet. Von seiten der französischen Schule wurden von Anfang an Zweifel an der Zuverlässigkeit der Ehrlichschen Methode in dieser Richtung geäußert, und man arbeitete deshalb im Institut Pasteur zu Paris eine Prüfungsmethode aus, bei welcher Gift und Gegengift getrennt zur Injektion gelangten. Man glaubte hierdurch den Heilwert eines Serums richtiger beurteilen zu können.

Auch von seiten des Wiener serotherapeutischen Instituts (R. Kraus) wurden diese Einwände neuerdings zum Gegenstand experimenteller Untersuchungen gemacht. Diese lieferten scheinbar den Beweis, daß zwischen dem Heilwert eines Serums und dem nach der Ehrlichschen Methode ermittelten Antitoxingehalt ein direkter Zusammenhang nicht besteht. Hierdurch sah sich Ehrlich veranlaßt, zu jener Frage nochmals Stellung zu nehmen. Unter seiner Leitung unterwarf Berghaus die Versuche von Kraus einer eingehenden Nachprüfung. Durch diese neuen Versuchsreihen wurde der end-

gültige und einwandfreie Beweis erbracht, daß die Versuchsergebnisse von Kraus irrtümliche waren, und daß zwischen dem nach der Mischungsmethode ermittelten Antitoxingehalt und dem Heilwerte eines Diphtherieserums der von Ehrlich stets hervorgehobene innige Zusammenhang besteht, so daß die Messung des Antitoxingehaltes eines Serums für die Beurteilung seiner Verwendbarkeit als Heilmittel gegen die Diphtherie in jeder Weise genügt.

Staatliche Kontrolle. Nach einer gesetzlichen Bestimmung muß ein jedes in Deutschland in den Verkehr gebrachte Diphtherieserum der staatlichen Kontrolle unterworfen werden. Diese staatliche Kontrolle umfaßt teils die Kontrolle an der Fabrikationsstelle, teils die Prüfung im Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. Am Fabrikationsorte soll der Tierbestand der dauernden Kontrolle eines approbierten Tierarztes unterstehen. Über die Tiere, die Blutentnahmen, die Serumprüfungen und Serumabgaben soll ein Hauptbuch geführt werden. Ein staatlicher Kontrollbeamter soll die sachgemäße Herstellung des Serums in der Fabrik überwachen und hat ein Verzeichnis der Pferde zu führen, sowie die Aderlässe, die Wertigkeitsbestimmungen des Serums und anderes zu notieren. Als Minimalmenge eines zur Prüfung einzusendenden Serums werden 2 Liter verlangt. Aus einem solchen Vorrat von Serum entnimmt der Beamte 8 Fläschchen à 5 ccm, welche er mit einer Plombe versieht und nebst den erforderlichen Angaben an die staatliche Prüfungsstation in Frankfurt a. M. einsendet. Ferner hat er die Gesamtmenge des zu prüfenden Serums solange unter Verschluß zu halten, bis die Entscheidung des Instituts über die Zulässigkeit des Serums eingetroffen ist. Erst wenn diese Mitteilung positiv ausfällt, darf das Serum unter seiner Aufsicht abgefüllt werden. Die Flaschen werden mit Gummistopfen versehen, mit Pergamentpapier verbunden und plombiert. Die Fläschchen tragen die Kontrollnummer des Serums, die Angabe über den Ort der Herstellung und die staatliche Prüfung.

Für die Wertbemessung des Diphtherieserums sind vom Preußischen Kultusministerium sehr genaue Prüfungsvorschriften erlassen, welche wir in der Hauptsache hier wiedergeben wollen:

1. Als Maßstab für die Serumbestimmung dient das von dem Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. hergestellte Diphtherie-Test-Antitoxin.

2. Die Auflösung dieses Trockenpräparates hat, um eine möglichst genaue Haltbarkeit zu gewährleisten, in einem aus $^{2}/_{3}$ Glyzerin und $^{1}/_{3}$ 0,85 %iger Kochsalzlösung bestehenden Gemenge zu erfolgen. Es ist zunächst alle 2 Monate ein Röhrchen zu öffnen und eine neue Lösung herzustellen.

3. Die jetzige Testgiftdosis wird mit Hilfe einer Immunisierungseinheit ermittelt, und zwar wird diese Serummenge mit steigenden Mengen Gift versetzt, und durch eine möglichst genaue Versuchsreihe der Grenzwert ermittelt, bei dem gerade ein den Tod des Versuchstieres herbeiführender Giftüberschuß manifest wird. Das so ermittelte Giftquantum stellt die Prüfungsdosis für das betreffende Gift dar. Mit der gleichen Serumdosis erfolgt zur genauen Charakterisierung des Giftes die Bestimmung eines zweiten Grenzwertes, welche die Giftdosis zu ermitteln hat, welche bei der Mischung mit der obigen Serummenge gerade neutralisiert wird.

4. Die Bestimmung des Wertes eines Diphtherieserums erfolgt mittels der nach Punkt 3 festgestellten Testgiftdosis in folgender Weise. Die betreffende Testgiftdosis wird mit 4 ccm einer dem angegebenen Prüfungswert entsprechenden Serummenge gemischt.

Da die Testgiftdosis auf einen ccm des einfachen oder auf 4 ccm des $^{1}/_{4}$fachen Normalserums eingestellt ist, so wird bei einem Serum von xfacher Stärke die Serumverdünnung $^{1}/_{4}$ x fach sein müssen, also bei der Prüfung eines hundertfachen Serums $^{1}/_{400}$, bei der Prüfung eines 400fachen Serums ein $^{1}/_{1600}$ betragen.

5. Die erhaltene Mischung wird einem Meerschweinchen von 250—280 g Körpergewicht subkutan injiziert. Sterben bei den im Institut ausgeführten Prüfungen die Versuchstiere innerhalb der ersten 4 Tage, so besitzt das Serum nicht die angegebene Stärke. Sterben die Tiere innerhalb des 5. oder 6. Tages, so steht das Serum knapp an der Grenze des Zulässigen. Indurationen, welche bei den Versuchstieren auftreten, sollen dagegen keinen Grund zur Beanstandung geben. Die Prüfungen werden voneinander unabhängig von 2 Beamten des Institutes vorgenommen. Nur wenn ihre Resultate miteinander übereinstimmen, darf das Serum zum freien Verkehr zugelassen werden. Übrigens erstreckt sich die Kontrolle nicht nur auf die Bestimmung des Antitoxingehaltes des Serums, sondern sie umfaßt außerdem die Prüfung auf die absolute Keimfreiheit, auf die Unschädlichkeit und fernerhin

darauf, ob das Serum einen nicht zu hohen Gehalt an Konservierungsmittel enthält. In neuerer Zeit wird fernerhin ein jedes Serum daraufhin untersucht, ob sein Eiweißgehalt der Norm entspricht. Das Diphtherieheilserum darf nur in den mit staatlichen Prüfungszeichen versehenen Fläschchen von Apotheken verkauft und feilgehalten werden. Die Abgabe darf nur gegen ärztliches Rezept erfolgen. Diphtherieheilserum No. II (siehe nächste Seite) muß in jeder Apotheke stets vorrätig gehalten werden.

Anwendung und Dosierung. Wir bringen das Diphtherieserum unter der Bezeichnung „Hoechster Diphtherie-Heilmittel" in den Handel, und zwar liefern wir hauptsächlich flüssiges Serum. Nur auf besonderen Wunsch geben wir auch trockenes Serum ab, welches durch Eindampfen unseres hochwertigen (500fachen) Serums bei niedriger Temperatur im luftverdünnten Raume hergestellt wird.

Die Verwendung des Trockenpräparates besitzt im Vergleich zu der Anwendung des flüssigen Serums gewisse Nachteile, auf welche wir an dieser Stelle aufmerksam machen müssen. Zunächst muß das Trockenserum vor der Anwendung in dem 10fachen Volumen sterilisierten, kalten Wassers aufgelöst werden. Diese Manipulation erfordert Mühe und Zeit. Hierzu kommt noch, daß das Trockenserum beim Lagern allmählich unlöslich wird. Aus dem letzteren Grunde sind wir gezwungen, das Trockenserum für jede Lieferung frisch zu erzeugen, wodurch sich die Abgabe dieses Präparates stets um mehrere Tage verzögert.

Das flüssige Serum, auf dessen absolute Haltbarkeit wir an dieser Stelle nochmals ausdrücklich hinweisen, liefern wir in nachstehenden Handelspackungen:

Hoechster Diphtherie-Heilmittel.

(Staatlich geprüft.)

No. 0 Fläschchen mit gelber Etikette zu 0,5 ccm 400fach
— 200 Immunisierungseinheiten (I.-E.) — Immunisierungsdosis*)

No. I Fläschchen mit grüner Etikette zu 1,5 ccm 400fach
— 600 Immunisierungseinheiten (I.-E.) — einfache Heildosis*)

No. II Fläschchen mit weißer Etikette zu 2,5 ccm 400fach
— 1000 Immunisierungseinheiten (I.-E.) — doppelte Heildosis*)

No. III Fläschchen mit roter Etikette zu 3,75 ccm 400fach
— 1500 Immunisierungseinheiten (I.-E.) — dreifache Heildosis*)

Außer diesem Diphtherie-Heilmittel bringen wir Serum von noch höherem Werte in den Handel. Wir bezeichnen dieses als:

Hoechster hochwertiges Diphtherie-Heilmittel

und zwar mit D, wenn dasselbe 500 I.-E. im ccm enthält. Wir liefern davon folgende Abfüllungen:

No. 0D	Fläschchen mit gelber	Etikette	zu 1 ccm	500fach	— 500 I.-E.
	(reichlich doppelte Immunisierungsdosis)				
No. IID	Fläschchen mit weißer	Etikette	zu 2 ccm	500fach	— 1000 I.-E.
No. IIID	„ „ roter	„	zu 3 ccm	500fach	— 1500 I.-E.
No. IVD	„ „ violetter	„	zu 4 ccm	500fach	— 2000 I.-E.
No. VID	„ „ blauer	„	zu 6 ccm	500fach	— 3000 I.-E.
No. VIIID	„ „ gelbgestreifter	„	zu 8 ccm	500fach	— 4000 I.-E.
No. XIID	„ „ grüngestreifter	„	zu 12 ccm	500fach	— 6000 I.-E.
No. XVID	„ „ rotgestreifter	„	zu 16 ccm	500fach	— 8000 I.-E.

Dasselbe hochwertige Diphtherie-Heilmittel.

In Glasampullen zu 500, 1000, 1500, 2000 I.-E.

Um das Serum aus den Ampullen in die Spritze zu bringen, schwingt man zur Entfernung des Serums aus dem Halse die Ampulle kräftig nach unten, nach Art der Maximalthermometer, bricht das Röhrchen an der durch eine Einfeilung kenntlich gemachten Stelle ab und saugt mit der Spritze aus.

Die Fläschchen mit hochwertigem Serum tragen als Kennzeichen den Überdruck: „Hochwertig".

Der Inhalt der Fläschchen No. 0 oder die Hälfte des Inhaltes der Fläschchen No. 0D genügt, um gesunde Kinder und erwachsene Personen gegen die Erkrankung zu schützen, und ist namentlich da anzuwenden, wo die Hausgenossen eines

*) Wir bemerken hierzu, daß die Füllung unserer Fläschchen so bemessen ist, daß der durch das Einfüllen des Serums in die Spritze resp. der beim Entleeren derselben entstehende Verlust sehr reichlich ausgeglichen wird.

diphtheriekranken Menschen geschützt werden sollen. Zur Erlangung eines andauernden Diphtherieschutzes ist eine Wiederholung der Immunisierung von drei zu drei Wochen erforderlich.

Der Inhalt der Fläschchen No. I genügt für solche Fälle, bei welchen alsbald nach dem Ausbruch der ersten Krankheitssymptome die Behandlung mit Heilserum begonnen wird.

Vorgeschrittene Diphtheriefälle erfordern entweder eine mehrmalige Anwendung der einfachen Dosis, oder die Verwendung des Inhalts der Fläschchen No. II bis No. VID. Der Inhalt der Fläschchen No. VIII D, XII D und XVI D ist für die Behandlung der schwersten hypertoxischen und hyperhämischen Fälle bestimmt.

Der gesamte Inhalt eines Fläschchens ist stets auf einmal anzuwenden und zwar durch subkutane oder intravenöse Injektion. Als Injektionsstellen für die subkutane Anwendung wählt man am besten die vordere Brustwand, die Bauchdecken, den Oberarm oder Oberschenkel. Zu vermeiden sind solche Stellen, auf welchen die Patienten aufliegen. Die Resorption der Flüssigkeit erfolgt auch ohne Massage sehr schnell und ohne daß danach eine allgemeine Reaktion zur Beobachtung kommt. Die Reinigung der Spritze und Kanüle hat nach den allgemeinen Regeln der Antisepsis zu erfolgen.

Die das Diphtherie-Heilmittel enthaltenden Fläschchen sind der Einwirkung von Licht und Wärme zu entziehen. An einem kühlen, aber frostfreien Orte, vor Licht geschützt aufbewahrt, bleibt der Wirkungswert des Diphtherie-Serums im allgemeinen völlig unverändert. Vor der Zersetzung durch Mikroorganismen ist das Mittel durch einen Zusatz von Karbolsäure (0.5%) geschützt.

Klinisches.

Nachdem durch einige orientierende Vorversuche beim Menschen in den Jahren 1891 und 1892 über die völlige Unschädlichkeit des Diphtherie-Antitoxins bei subkutaner Verwendung völlige Klarheit geschaffen worden war, wurde schon im Jahre 1893 von verschiedenen Autoren über zahlreiche Versuche mit dem neuen Heilmittel berichtet. Die systematische Verwendung des Diphtherieserums als Schutz- und Heilmittel im Kampfe gegen die Diphtherie aber nahm erst mit dem Beginn des Jahres 1894 einen größeren Umfang

an, nachdem es gelungen war, in der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke zu Hoechst a. M., das Serum in großem Maßstabe von Pferden zu gewinnen. Von seiten vieler Kliniker und privater Ärzte wurde das Serum von diesem Zeitpunkte an am Krankenbette auf seine Wirksamkeit hin auf das genauste studiert, und schon im folgenden Jahre 1895 war es v. Behring möglich, auf der Versammlung Deutscher Naturforscher und Ärzte zu Lübeck an der Hand eines riesigen Zahlenmateriales über die Erfolge seines neuen Heilmittels zu berichten und alle Einwände der Gegner mit schlagenden Beweismitteln zu widerlegen. Aus v. Behrings glänzendem Vortrage sei an dieser Stelle nur folgendes hervorgehoben:

Im Jahre 1894 wurde das Diphtherieheilserum in der Kgl. Charité zu Berlin bereits in ausgedehnter Weise angewandt, während in dem Krankenhause Bethanien keinerlei Serum zur Verwendung kam. Wiewohl in beiden Krankenhäusern das zur Behandlung kommende Krankenmaterial durchaus gleichwertig war, hatte die das Serum verwendende Charité eine Sterblichkeit von nur 8%, während in Bethanien die Mortalität 32,7% betrug. Zahlreiche andere Beispiele zeigten schon damals den evidenten Effekt der Heilserumbehandlung, so daß v. Behring die Ersparung an Menschenleben in Deutschland durch die Serumbehandlung im Jahre 1895 allein auf 20 000 berechnen konnte und es als wahrscheinlich hinstellte, daß bei richtiger und angemessener Anwendung des Heilserums die Sterblichkeit an Diphtherie auf 5% sinken und damit 45 000 Menschen in Deutschland pro Jahr am Leben erhalten bleiben würden.

Diese von Behring bereits zu Beginn der Serumperiode gehegten Hoffnungen haben sich seitdem vollauf bestätigt. Man ist seit der Einführung des Diphtherieserums unermüdlich tätig gewesen, den Einfluß der Serumtherapie auf den Krankheitsverlauf der Diphtherie an Hand des klinischen Materials zu studieren. Über den praktischen Wert eines Heilmittels kann nur eine Jahre hindurch geführte Statistik sicheren Aufschluß geben. Zahlreiche Kliniker und Ärzte, viele staatliche Behörden des In- und Auslandes, wie z. B. das Kaiserliche Gesundheitsamt in Berlin, haben sich der Aufgabe unterzogen, statistische Daten über Erfolge und Mißerfolge der Serumtherapie der Diphtherie in vergleichender Weise zusammenzustellen. Diese Statistiken legen für den Wert des Diphtherieserums als spezifisches Heil- und Schutz-

mittel ein glänzendes Zeugnis ab. Die Mortalitätsziffer der Diphtheriekranken ist seit der Zeit von Jahr zu Jahr gesunken. Wir möchten an dieser Stelle auf die große Statistik von Siegert als einen der besten Belege für die Erfolge der Serumtherapie verweisen, welche über 42000 operierte, wie nicht operierte Diphtheriefälle, namentlich aber auch über 37000 Einzelbeobachtungen von operierten Larynxstenosen, also nur schwere Erkrankungen umfaßt und folgende Resultate zeigt:

Von 17673 operierten Fällen in der Vorserumperiode starben 10701 = 60,55%; dagegen von 13524 mit Serum behandelten Fällen nur 4828 = 35,70%. Sämtliche operierte und nicht operierte Diphtheriefälle in den Jahren 1890 bis 1893, die in Kliniken behandelt wurden, zeigten eine Mortalität von 37,4%, während 1894 bis 1898 während der Serumperiode nur 16,4% starben. Aus weiteren Statistiken Siegerts ergibt sich, daß auch die Zahl der Operationen an sich in der Serumzeit ganz außerordentlich abgenommen hat. Siegert schließt seine Abhandlung mit den Worten, welche heutzutage wohl von allen Klinikern und Ärzten rückhaltlos anerkannt werden: „Geradezu der Fahrlässigkeit und der bewußten Schädigung des ihm anvertrauten Kranken macht sich der Arzt schuldig, der angesichts solcher Tatsachen die Anwendung des Serums bei Diphtherie unterläßt."

Als Immunisierungsmittel bei Menschen, die einer Diphtherieinfektion ausgesetzt sind, wird dem Diphtherieserum in letzter Zeit immer größere Beachtung geschenkt. Umfangreiche Immunisierungsversuche sind beim Auftreten schwerer Diphtherieepidemien, namentlich in Schulen, mit bestem Erfolge zur Durchführung gelangt und sollten noch viel mehr angewendet werden, da der von Diphtherie genesene Patient noch wochenlang virulente Diphtheriebazillen im Munde beherbergt. In Kinderkrankenhäusern namentlich, wo die Verschleppung von Ansteckungsstoff gar nichts Seltenes ist, sollten alle Patienten regelmäßig mit Schutzdosen des Diphtherieserums injiziert werden. Löhr und Slawyk berichten von solchen gelungenen Immunisierungen aus der Kinderstation der Charité zu Berlin. Es ist fernerhin durchaus ratsam, in Familien, in denen ein Diphtheriefall auftritt, alle Mitglieder der Familie zu immunisieren.

Über die Anwendung des Diphtherieserums als Heilmittel sind im letzten Jahrzehnte so viele Erfahrungen gesammelt worden, und es ist darüber und namentlich über den unmittel-

baren und augenfälligen Erfolg einer Seruminjektion bei den meisten Fällen von Diphtherie soviel Rühmendes geschrieben und gesprochen worden, daß es sich kaum der Mühe verlohnt, an dieser Stelle noch in eingehender Weise hierüber zu berichten. Wohl aber ist es notwendig, den scheinbaren Mißerfolgen der Serumtherapie der Diphtherie einige Bemerkungen zu widmen.

Die Statistik beweist, daß die Morbilität der Diphtherie seit Einführung des Behringschen Heilserums fast überall um mehr als 50% gesunken ist, sie zeigt aber auch, daß ein gewisser Rest von Todesfällen bleibt, welcher anscheinend nicht zu verringern, geschweige denn zu beseitigen ist.

Die Zahl der Todesfälle von Kranken, welche mit Diphtherieserum behandelt wurden, schwankt zwischen 12—18%.

Ein Teil dieser Mißerfolge erklärt sich zweifellos dadurch, daß das Serum zu spät oder in unzureichender Menge zur Anwendung kam.

Es wird aber in den einschlägigen Berichten ausdrücklich betont, daß häufig der Tod erfolgte, trotzdem das Serum frühzeitig und in der üblichen Menge zur Anwendung gelangte. Es sind dies die sogenannten hypertoxischen Fälle, von welchen man bisher annahm, daß der Organismus des Patienten mit derartigen Mengen Diphtherietoxin überschwemmt sei, daß das Serum hiergegen machtlos ist. Bei diesen Patienten pflegt entweder ein akuter Herztod das Leben frühzeitig zu endigen, oder es treten chronische Herzveränderungen auf, welche in gewissen Fällen einen sogenannten Spättod bedingen, während andere Fälle nach vorübergehender Besserung der allgemeinen postdiphtherischen Kachexie zum Opfer fallen.

In der letzten Zeit hat man sich nun mehrfach der Frage zugewandt, ob derartige Fälle unbedingt als verloren anzusehen seien, oder ob eine geeignete Anwendung des Serums auch hier noch Rettung bringen kann. Aus den einschlägigen Berichten geht zweifellos hervor, daß die letztere Frage zu bejahen ist. Die Therapie dieser schwersten Diphtheriefälle erfordert aber die Anwendung, und zwar die wiederholte Anwendung, von sehr beträchtlichen Serummengen. So berichtet Gabriel von einem zahlenmäßig nachweisbaren Heruntergehen der Mortalität an Herzkomplikationen leidender Diphtheriekranker, seitdem er alle Patienten mit großen Serummengen wiederholt behandelte. Von ähnlichen Gesichtspunkten geleitet, wendet Pospischill 60—80000 Immunisierungseinheiten

an. Von andrer Seite wird bei schweren Fällen die **intravenöse** Injektion größerer Serummengen empfohlen.

Diese auf neuen Gesichtspunkten beruhende Anwendungsweise des Diphtherieserums entbehrt übrigens nicht der experimentellen Begründung.

Auf die Überlegenheit der intravenösen Applikationsweise gegenüber der bisher gebräuchlichen subkutanen Injektion des Diphtherieserums verweist Berghaus in seiner letzten, zur Abwehr der Krausschen Einwände gegen Ehrlichs Prüfungsmethode, veröffentlichten Abhandlung.

Fernerhin unternahm Fritz Meyer eine größere Reihe von Versuchen, welche den Zweck verfolgten, die Leistungsfähigkeit des Diphtherieserums als Heilmittel bei Intoxikationen von Versuchstieren mit großen Dosen von Diphtheriegift festzustellen, wobei die Versuchsbedingungen so gewählt wurden, daß die bei der Diphtherie des Menschen vorkommenden Fälle von schwerer Vergiftung, von postdiphtherischer Herzlähmung oder von Kachexie auch bei Tieren erzeugt wurden. Die Resultate legten ein glänzendes Zeugnis für die Leistungsfähigkeit unseres Diphtherieserums ab. Die Ergebnisse seiner Untersuchung faßt Meyer etwa in folgenden Worten zusammen:

„Als leitendes Resultat der geschilderten Versuche ergibt sich die sichere und unanfechtbare Wirksamkeit des antitoxischen Diphtherieserums. Es zeigt sich, daß dieses nicht allein die durch Diphtherie vergifteten Tiere zu heilen vermag, eine Tatsache, auf die bisher das Hauptgewicht seit Behrings Entdeckung gelegt wurde, sondern daß es vor allem den akuten Herztod, die chronischen Herzveränderungen und die nachfolgende Kachexie zu verhindern imstande ist. Diese Wirksamkeit wird garantiert durch Verabfolgung einer genügend großen Dosis zur richtigen Zeit.

Wenn diese Tatsachen ihre gebührende Berücksichtigung finden, so muß sich — wie schon Gabriels und Pospischills Arbeiten andeuten — in der Anwendung des Diphtherieserums eine Wandlung vollziehen, welche auf die menschliche Therapie nur segensreich wirken kann. Das Serum wird dann nicht mehr mit feststehender Maximaldosis schematisch angewendet werden, der Arzt wird vielmehr nach dem klinischen Bilde des Einzelfalles die Dosis des Heilserums zu bestimmen haben, welche er anzuwenden verpflichtet ist. Aus der schematisierenden Behandlung ist dann eine individualisierende geworden, welche der menschlichen Therapie nur zum Heile gereichen kann.

Kurzer Literaturauszug über Diphtherie.

Behring und Kitasato, Über das Zustandekommen der Diphtherie-Immunität und der Tetanus-Immunität bei Tieren. Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, No. 49 und 50.

Behring und Wernicke, Über Immunisierung und Heilung von Versuchstieren bei Diphtherie. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1891, Band 12.

Behring, Die Blutserumtherapie I und II. Leipzig 1892.

Behring, Zur Behandlung der Diphtherie mit Diphtherie-Heilserum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1893, No. 23.

Baginsky, Zur Serumtherapie der Diphtherie. Berliner klinische Wochenschrift 1894, No. 52.

Behring, Die Blutserumtherapie zur Diphtheriebehandlung des Menschen. Berliner klinische Wochenschrift 1894, No. 36.

Ehrlich und Kossel, Über die Anwendung des Diphtherieantitoxins. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1894.

Ehrlich, Kossel und Wassermann, Über Gewinnung und Verwendung des Diphtherieheilserums. Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, No. 16.

Heubner, Praktische Winke zur Behandlung der Diphtherie mit Heilserum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1894, No. 36.

Körte, Bericht über die Behandlung von 121 Diphtheriekranken mit Behrings Heilserum im städtischen Krankenhause am Urban. Berliner klinische Wochenschrift 1894, No. 46.

Baginsky, Die Serumtherapie der Diphtherie nach Beobachtungen im Kaiser und Kaiserin Friedrich-Kinderkrankenhause in Berlin 1895.

Behring, Die Geschichte der Diphtherie mit besonderer Berücksichtigung der Immunitätslehre. Leipzig 1893.

Behring, Die Statistik in der Heilserumfrage, Marburg 1895.

Fürth, Über 100 mit Behrings Heilserum behandelte Fälle von Diphtherie. Münchner medizinische Wochenschrift 1895, No. 30.

Ganghofner, Erfahrungen über die Blutserumbehandlung bei Diphtherie. Prager medizinische Wochenschrift 1895, No. 1 und 2.

Gordon, Das Diphtherie-Heilserum in den Pariser Hospitälern. Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, No. 2.

Gruber, Über Schutz- und Heilserum. Wien und Leipzig 1895.

Behring, Leistungen und Ziele der Serumtherapie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, No. 38.

Heubner, Über die Erfolge der Heilserumbehandlung der Diphtherie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1895, No. 42.

Kossel, Die Behandlung der Diphtherie mit Behrings Heilserum. Berlin 1895.

Moizard und Perregaux, 231 mit Heilserum behandelte Diphtheriefälle aus dem Hospital Trousseau. Ref.: Zentralblatt für innere Medizin 1895, No. 22.

Ehrlich, Die staatliche Kontrolle des Diphtherie-Heilserums. Berliner klinische Wochenschrift 1896, No. 20.

DIPHTHERIE
(Literaturnachtrag)

Fürth, Über weitere 150 mit Behringschem Heilserum in der medizinischen und chirurgischen Klinik zu Freiburg i. B. behandelte Diphtheriefälle. Münchener medizinische Wochenschrift 1896, No. 29.

Kossel, Zur Statistik der Serumtherapie gegen Diphtherie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1896, No. 26.

Behring, Antitoxintherapeutische Probleme. Fortschritte der Medizin 1897, No. 1.

Ganghofner, Die Serumbehandlung der Diphtherie. Jena 1897.

Behring, Diphtherie (Begriffsbestimmung, Zustandekommen, Erkennung und Verhütung). Bd. II der Bibliothek von Coler-Schjerning. Verlag Hirschwald-Berlin 1901.

Siegert, Über Erfahrungen mit dem Diphtherieserum. Jahrbuch für Kinderheilkunde 1902, Band 52.

Dieudonné, Schutzimpfung und Serumtherapie. Leipzig 1908.

Gabriel, Beitrag zur Kenntnis des chronischen Rachendiphtheroids. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 23.

Pospischill, Über die Behandlung der Diphtherie. Wiener klinische Wochenschrift 1908.

Berghaus, Über die Beziehungen des Antitoxingehaltes des Diphtherieserums zu seinem Heilwert. Centralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten 1908, 48. Band, Heft 4, 5, 6.

Meyer, Beiträge zur Serumtherapie der Diphtherie-Intoxikation. Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 26.

Antidysenterie-Serum „Hoechst".

Die Entdeckung des Erregers der bazillären Dysenterie (Ruhr) ist dem Japaner Shiga zuzuerkennen, wiewohl die ätiologische Bedeutung des von Shiga entdeckten Bazillus erst durch die Untersuchungen und Befunde Kruses zu allgemeiner Anerkennung gelangte. Kruse beobachtete bei Gelegenheit einer Ruhrepidemie im Rheinlande, daß sich in den Exkrementen der Kranken stets ein Bazillus vorfand, welcher in seinen morphologischen und kulturellen Eigenschaften mit dem Shigaschen Dysenterie-Bazillus übereinstimmte und infolgedessen mit demselben als identisch anzusehen war.

Beide Autoren zögerten nicht, ihre Entdeckung zur Bekämpfung der bazillären Ruhr auch praktisch zu verwerten. Sie beeilten sich, unabhängig von einander, spezifische Immunsera durch Behandlung von Pferden mit dem neu entdeckten Erreger der Ruhr herzustellen und, nachdem sie die Wirksamkeit ihrer Sera durch das Tierexperiment nachgewiesen zu haben glaubten, dieselben auch am Krankenbette therapeutisch zu verwenden.

Was die Tierexperimente anlangt, so ging sowohl Shiga wie Kruse von der Voraussetzung aus, daß Meerschweinchen und Mäuse für die Dysenterie empfänglich seien. Sie infizierten Meerschweinchen und Mäuse durch intraperitoneale Injektionen mit geringen Mengen lebender Dysenteriebazillen und beobachteten das Auftreten einer tödlichen Peritonitis bei ihren Versuchstieren, welche sie als echte Dysenterie bei den Tieren deuteten. Da sie imstande waren, mit Hilfe ihrer spezifischen Immunsera Meerschweinchen und Mäuse vor dieser tödlich verlaufenden Peritonitis zu schützen, so glaubten sie sich berechtigt, ihr Serum als wirksam anzusprechen und demselben eine starke bakterizide Kraft zuzuschreiben.

Bei der Verwendung am Krankenbette lieferte das Serum keine ungünstigen Resultate, indem es das Krankheitsbild wenigstens in gewisser Weise günstig beeinflußte und die Heilung schneller erfolgen ließ.

Aus den vorliegenden Berichten über die Anwendung des Shiga-Kruseschen Dysenterieserums gewinnt man den Eindruck, daß dem Serum eine gewisse spezifische Wirksamkeit sicherlich nicht abgesprochen werden kann; das, was aber nach unseren heutigen Begriffen als absolut unrichtig hingestellt werden muß, ist die Deutung, welche die Wirksamkeit des Serums von seiten Kruses und Shigas erfuhr. Während Shiga sein Serum als bakterizid bezeichnet, geht Kruse sogar soweit, die Wirksamkeit des Serums durch das Vorhandensein bakteriolytischer Kräfte zu erklären.

Die Unrichtigkeit dieser Auffassung wurde erst klargestellt, als es Rosenthal in Moskau gelang, im Innern der Dysenteriebazillen und in deren Kulturflüssigkeiten ein hochwirksames, lösliches Toxin nachzuweisen. Auch Rosenthal ging alsbald an die Herstellung eines spezifischen Dysenterie-Serums, über dessen Eigenschaften er sich allerdings niemals bestimmt ausgesprochen hat.

Der erste, welcher mit Hilfe von Dysenterie-Toxin ein Serum zu bereiten versuchte und dieses Serum auch ausdrücklich als antitoxisches Dysenterie-Serum bezeichnete, war Dopter, dessen Versuchsergebnisse aber merkwürdigerweise nur wenig Beachtung fanden.

Erst den Arbeiten von Kraus und Dörr in Wien war es vorbehalten, die allgemeine Aufmerksamkeit auf das antitoxische Dysenterie-Serum zu lenken und seine Bedeutung für die therapeutische Bekämpfung der bazillären Ruhr darzutun. Außer den Arbeiten der genannten Autoren waren es überdies die in unserer bakteriologischen Abteilung ausgeführten Untersuchungen, welche in dieses Gebiet endgültige Klarheit bringen sollten.

Diese Untersuchungen führten zunächst zur Entdeckung von Methoden, nach welchen es gelingt, jederzeit in den Besitz hochwirksamer Dysenterie-Toxine zu kommen. Ferner gelang die Festsetzung von Prüfungsmethoden für dieses Dysenterie-Toxin, wobei gleichzeitig die charakteristischen pathologischen Veränderungen studiert werden konnten, welche dieses Toxin bei der Vergiftung von Versuchstieren hervorruft. Man fand dann weiter Methoden zur Herstellung hochwirksamer

antitoxischer Immunsera, deren Wirksamkeit auf das Dysenterie-Toxin nicht nur qualitativ nachgewiesen, sondern auch zahlenmäßig bewertet werden konnte. Es gelang überdies, den Nachweis zu führen, daß das in der Leibessubstanz der Dysenteriebazillen enthaltene Endotoxin identisch ist mit dem Toxin der Kulturflüssigkeiten, und zwar wurde diese Tatsache in einwandfreier Weise dadurch festgestellt, daß unser antitoxisches Dysenterie-Serum sowohl gegen das Endotoxin als auch gegen das Toxin der Dysenteriebazillen wirksam ist.

In den Kulturflüssigkeiten des Shiga-Kruseschen Dysenteriebazillus finden sich nach einem Wachstum von 3 Wochen hochwirksame Bestandteile, die im Tierversuch die gleiche krankmachende Wirkung und das entsprechende Sektionsbild hervorzurufen vermögen, wie die mit Hilfe von Kulturen, die auf festen Nährböden gezüchtet worden sind, dargestellten Autolyse- oder Extraktgifte. Es braucht nicht besonders hervorgehoben zu werden, daß die Sterilität der zur Vergiftung benutzten Flüssigkeiten stets einer strengen Kontrolle unterworfen wurde. Die Gifte entfalten ihre Wirksamkeit hauptsächlich bei Kaninchen und zwar am sichersten bei intravenöser Injektion. Das durch geringe Mengen des löslichen Dysenterie-Toxins hervorgerufene Krankheitsbild besteht in Durchfall, Lähmungen, Abmagerung, Sinken der Temperatur und Eintreten des Todes innerhalb 3 bis 5 Tagen.

Die tödliche Minimaldosis der von uns hergestellten Dysenterie-Toxine für Kaninchen von 2 Kilo Körpergewicht schwankt zwischen 0,001 und 0,005 ccm. Für Meerschweinchen und Ratten ist das Dysenteriegift so gut wie unwirksam, während sich bei Mäusen auffallende Stammesunterschiede geltend machen. Es gibt Stämme von weißen Mäusen, welche für Dysenterie-Toxin äußerst empfänglich sind, während wiederum andere Stämme diesem Toxin gegenüber als vollkommen refraktär angesprochen werden müssen.

Bei dieser Gelegenheit sei erwähnt, daß es uns niemals gelungen ist, in Bouillonkulturen des Flexnerschen Pseudodysenteriebazillus ein analoges Toxin nachzuweisen, und es unterliegt wohl keinem Zweifel, daß gerade in der Giftbildung der charakteristischste Unterschied des Shiga-Kruseschen Bazillus von dem Erreger der sogenannten Flexner-Dysenterie zu erblicken ist.

Die Präparierung des Giftes selbst aus den Nährmedien gestaltet sich verhältnismäßig einfach:

Dreiwöchige Dysenteriekulturen, in einer Pepton-Bouillon von mittlerer Alkaleszenz gezüchtet, werden mit 0,5 ‰ Phenol versetzt; hierauf läßt man die Kulturen absetzen oder zentrifugiert sie scharf. Man gewinnt auf diese Art ein völlig keimfreies Gift, welches überdies fast frei von abgetöteten Dysenteriebazillen ist. Zur Konservierung wird die Giftlösung mit Toluol überschichtet.

Darstellung. Zwecks Herstellung von Antidysenterieserum beginnt man die Immunisierung der Pferde mit sehr kleinen Dosen des löslichen Toxins, die man anfänglich schnell, später langsamer steigert. Bei der Immunisierung der Pferde treten oft heftige Temperatursteigerungen auf, welche man nach Möglichkeit vermeiden sollte, da sie oft das Anzeichen für lang andauernde Krankheitsperioden bei den Pferden sind, wodurch die Immunisierung nachteilig beeinflußt wird.

Bei richtig geleiteter Immunisierung vertragen die Pferde schließlich sehr große Dosen des Dysenterietoxins und beherbergen dann in ihrem Serum, dessen Gewinnung in der üblichen Weise geschieht, erhebliche Mengen Dysenterie-Antitoxin.

Prüfung. Der Wirkungswert des Antidysenterieserums wird an Kaninchen festgestellt. Die Prüfung geschieht durch den sogenannten Mischungsversuch, d. h. es wird eine bestimmte Menge von Dysenterie-Toxin, welche ungefähr die vierfache tödliche Dosis für ein Kaninchen darstellt, mit fallenden Mengen Antidysenterieserum zusammengebracht. Eine jeder dieser Mischungen wird ½ Stunde nach ihrer Bereitung einem Kaninchen in die Ohrvene injiziert. Wir bezeichnen ein Antidysenterieserum als einfach normal, wenn 1 ccm desselben die vierfach tödliche Minimaldosis für ein Kaninchen zu neutralisieren vermag. Hierbei verstehen wir unter Neutralisation des Giftes die vollständige Aufhebung aller Krankheitserscheinungen. Die mit neutralen Gemischen injizierten Tiere dürfen weder an Durchfällen noch an Lähmungen erkranken.

Anwendung und Dosierung. Bei der therapeutischen Bekämpfung der bazillären Ruhr wird die Sicherstellung der Diagnose stets von der allergrößten Bedeutung sein. Wir

raten deshalb dringend, in allen zweifelhaften Fällen, wenn irgend möglich, für die Stellung der Diagnose die staatlichen Untersuchungsämter zu Rate zu ziehen. Die Applikationsweise des Antidysenterieserums ist die subkutane und die intravenöse Injektion.

Zur Verhütung der Ruhr, im Falle von Epidemien, wird die subkutane Injektion von 10 ccm anzuwenden sein.

Die zur Heilung notwendige Menge richtet sich nach der Schwere und dem Alter des Falles. Zunächst injiziere man 20 ccm subkutan und zwar am besten in den Oberschenkel oder in die Bauchdecken. Meist tritt bereits 20 bis 30 Stunden nach der Injektion Besserung der Darmerscheinungen und Abfall des Fiebers ein; andernfalls kann die Injektion der gleichen Menge ohne Bedenken noch öfter in kurzen Abständen wiederholt werden.

In verzweifelten Fällen wird es sich empfehlen, sofort zur intravenösen Injektion von 20 ccm des Serums zu schreiten. Das Antidysenterieserum „Hoechst" ist absolut keimfrei und so gut wie dauernd haltbar. Seine Keimfreiheit ist gewährleistet durch einen Zusatz von 0,5‰ Karbolsäure.

Das Antidysenterieserum „Hoechst" wird in Flaschen zu 10 und 20 ccm geliefert.

Klinisches.

Eine Reihe von Autoren, wie Kraus und Dörr, Rosenthal, Lüdke, Roscoulet und andere geben übereinstimmend an, daß meistens eine einmalige Injektion von Antidysenterieserum zur Erzielung eines guten therapeutischen Erfolges ausreicht. Sollte eine günstige Beeinflussung des Krankheitsprozesses ausbleiben, so wird sich die nochmalige Applikation derselben Dosis empfehlen. In schweren Fällen wird man natürlich energischer vorgehen müssen.

Vaillard und Dopter teilen die Dysenteriefälle je nach der Intensität des Prozesses, die der Zahl der Stühle meist proportional ist, in folgende Gruppen ein:

1. Cas moyens	mit	15	bis	30	Stühlen	täglich
2. Cas sévères	„	50	„	80	„	„
3. Cas graves	„	80	„	150	„	„
4. Cas extrêmement graves	„	150	„	288	„	„

Für die erste und zweite Gruppe reichen nach den Erfahrungen von Vaillard und Dopter einmalige Injektionen von 20 ccm des Antidysenterie-Serums aus, um eine sofortige Besserung und rasche Heilung herbeizuführen. Nur wenn die Koliken anhalten, oder die Stühle noch immer zahlreich bleiben, wird die Injektion derselben Dosis wiederholt; event. müssen an ein und demselben Tage zwei Dosen injiziert werden.

Die Fälle der dritten Gruppe sollten gleich am ersten Tage die doppelte Serummenge erhalten; am nächsten Tage wird diese Dosis wiederholt. Sollten die abdominalen Erscheinungen nicht völlig nachlassen, so müssen solange fallende Mengen von Serum appliziert werden, bis die Zahl der Stühle auf 3 bis 5 pro Tag gesunken ist.

Bei den allerschwersten Fällen endlich muß eine sehr energische Serumbehandlung eingeleitet werden. Vaillard und Dopter haben in einzelnen solcher Fälle nicht weniger als 1080 ccm Serum im Verlaufe weniger Tage eingespritzt, wobei allerdings zu bemerken ist, daß es sich hierbei um ein Serum handelte, welches offenbar nur eine geringe Wirksamkeit aufwies. Bei der Verwendung eines kräftigen antitoxischen Serums wird man zu solch großen Mengen seine Zuflucht nicht zu nehmen brauchen, immerhin aber wird es ratsam sein, in schweren Fällen mit dem Serum nicht zu sparen, und alsbald an die intravenöse Einverleibung zu denken.

Unmittelbar nach der Seruminjektion pflegt bei dem Patienten eine Besserung des subjektiven Befindens einzutreten, indem sich die Kranken sichtlich gekräftigt fühlen, und sich sehr bald Schlaf bei ihnen einstellt.

Auch die lokalen Symptome werden durch das Serum rasch und energisch gebessert. Das Blut verschwindet aus den Stühlen, die Entleerungen sind zunächst schleimig, dann fäkalflüssig, schließlich breiig und normal. Gleichzeitig verschwinden auch die starken Koliken, die Schmerzen und der Tenesmus. Diese auffallende Besserung vollzieht sich meist innerhalb 24 bis 48 Stunden, während gleichzeitig eine rapide Reduktion der Zahl der Stühle eintritt.

Was die prophylaktische Anwendung des antitoxischen Dysenterieserums anbelangt, so berichtet Roscoulet, daß er 1905 in Rumänien 18 gesunde Personen aus Häusern, welche als von Dysenterie durchseucht angesehen werden mußten, durch subkutane Injektionen von antitoxischem Dysenterieserum zu

schützen versucht hat. 18 andere Personen, welche sich unter den gleichen Verhältnissen befanden, wurden als Kontrollen nicht mit Serum behandelt. Alle 18 mit Antidysenterieserum behandelten Personen blieben vollkommen gesund, während von den 18 anderen, die kein Serum erhielten, 14 an typischer Dysenterie erkrankten.

Die Befunde von Roscoulet sind um so wertvoller, als sie den Beweis liefern, daß wir in dem antitoxischen Dysenterie-Serum ein Mittel besitzen, welches allen bisher gebräuchlichen Methoden zur Verhütung der Dysenterie überlegen ist. Die bisher gebräuchlichen Methoden beruhten auf der Anschauung, daß es notwendig sei, zum Schutze gegen die Dysenterie dem Organismus bakterizide Kräfte gegenüber dem Dysenteriebazillus zu verleihen. Man verfuhr deshalb nach den Prinzipien der aktiven Immunisierung und impfte die zu schützenden Personen mit abgetöteten Dysenteriekulturen. So verfuhr Shiga in Japan wobei er allerdings die Erfahrung machte, daß derartige Injektionen von ungemein stürmischen Reaktionen gefolgt sind. Infolgedessen sah er sich genötigt, die abgetöteten Kulturen mit Immunserum zu versetzen und diese Mischungen zu den Schutzimpfungen zu verwenden. Er erprobte dieses Verfahren bei 10000 Japanern. Es liegen keine Berichte darüber vor, ob auch diese Simultanimpfung ähnliche, stürmische Reaktionen ausgelöst hat, wie dies bei der Verwendung der abgetöteten Dysenteriekultur allein der Fall gewesen ist. Soviel aber steht jedenfalls fest, daß durch die Impfung eine Herabsetzung der Morbidität nicht erreicht wurde; die Mortalität jedoch sank bei den geimpften Personen bis auf 0, während sie bei den anderen Dysenteriekranken 30 bis 40% betrug.

Durch die Entdeckung des Antidysenterieserums sind wir zu der Hoffnung berechtigt, daß wir nunmehr ein Mittel besitzen, durch welches die Dysenterie in wirksamer Weise vorbeugend und therapeutisch bekämpft werden kann.

Literaturauszug über Antidysenterie-Serum.

Shiga, Über den Erreger der Dysenterie in Japan. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1898, Band 23, pag. 599.

Kruse, Über Dysenterie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900 und 1901.

Flexner, The etiology of tropical dysentery. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1900, Band 28, pag. 625.

Flexner, A comparative study of dysenteric bacilli. Zeitschrift für Bakteriologie und Parasitenkunde 1901, Band 30, pag. 449.

Vaillard et Dopter, La dysenterie épidémique. Annales de l'Institut Pasteur 1903, tome XVII, pag. 463.

Todd, On dysenteria. British Medical Journal 5. December 1903.

Rosenthal, Über bazilläre Dysenterie. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903 und 1904, No. 7.

Kruse, Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 1 und 3.

Gabritschewski, Über die Technik der Immunisierung von Pferden gegen Dysenterie. Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde 1904, Band 34, pag. 504.

Kraus & Doerr, Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 7 und 42.

Roscolet, Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 35.

Rudnik, Wiener klinische Wochenschrift 1906, No. 41.

Kraus & Doerr, Die experimentelle Grundlage einer antitoxischen Therapie der Dysenterie. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1906, Band 55, pag. 1.

Schottelius, Über das Toxin und das Antitoxin der Dysenteriebacillen. Medizinische Klinik 1908, No. 32.

Meningokokken-Serum „Hoechst“

Das bedrohliche Auftreten der epidemischen Genickstarre in den letzten Jahren hat die Bestrebungen zur wirksamen Bekämpfung dieser Krankheit zur Notwendigkeit gemacht. Durch das Zusammenwirken einer größeren Anzahl von Klinikern und experimentellen Forschern ist es gelungen, die Möglichkeit der diagnostischen Feststellung der epidemischen Genickstarre zu erweisen, die Entstehung und Verbreitung dieser Krankheit aufzuklären und für die Prophylaxe und Therapie derselben wertvolle Anhaltspunkte zu liefern.

Als ätiologisches Moment der epidemischen Genickstarre ist nunmehr der von Weichselbaum entdeckte Diplococcus intracellularis allgemein anerkannt. Bei den Patienten wird dieser nicht nur in der Zerebrospinalflüssigkeit, sondern, wie dies namentlich durch die Untersuchungen v. Lingelsheims und seiner Mitarbeiter nachgewiesen worden ist, auch in dem Nasen- und Rachenraum aufgefunden.

Als besonders bemerkenswert für die Entstehung und Verbreitung der epidemischen Genickstarre verdient es fernerhin hervorgehoben zu werden, daß der Meningokokkus auch im Nasenraum völlig gesunder Menschen vorkommen kann, wenn letztere mit Genickstarrekranken in Berührung gekommen sind, oder aus deren Umgebung stammen.

Für die Bekämpfung und Verhütung der epidemischen Genickstarre ist auf diese sogenannten Kokkenträger und ihre rechtzeitige Auffindung der größte Wert zu legen.

Die systematische Bekämpfung der übertragbaren Genickstarre wird in erster Linie Mittel allgemein hygienischer Natur anzuwenden haben. Durch die Auffindung und die Herstellung eines wirksamen Meningokokkenserums wurde die Bekämp-

fung dieser gefährlichen Epidemie überdies in ganz neue und aussichtsvolle Bahnen gelenkt.

Die Versuche zur Herstellung spezifischer Immunsera gegen den Meningococcus Weichselbaum sind bereits ziemlich zahlreich. Wassermann und Kolle, Jochmann und Kraus haben alle versucht, derartige Sera zu erhalten. Ebenso wurde in unserer bakteriologischen Abteilung unabhängig von den früheren Autoren ein spezifisches Meningokokkenserum hergestellt.

Darstellung. Zwecks Gewinnung unseres Meningokokkenserums werden Reinkulturen des Diplococcus intracellularis auf flüssigen Nährböden verwendet. Diese Nährböden bestehen aus Peptonbouillon, welche einen Zusatz von 10 bis 20 % sterilem Pferdeblutserum erhalten hat. Die Kulturen zeigen nach sechs- bis achttägigem Verweilen bei Bruttemperatur ein sehr üppiges Wachstum und besitzen, wie wir später noch näher ausführen werden, eine bemerkenswerte Virulenz für kleinere Versuchstiere. Diese Kulturen werden zum Zwecke der Immunisierung durch einstündiges Erwärmen auf 56 ° C abgetötet. Für die Immunisierung werden ausschließlich Pferde verwandt. Die Pferde erhalten zunächst subkutane, im späteren Verlaufe der Immunisierung intravenöse Injektionen großer Kulturmengen. Anfänglich muß die Immunisierung sehr vorsichtig geleitet werden, denn es hat sich gezeigt, daß die auf dem oben geschilderten Nährboden gezüchteten Kulturen selbst in abgetöteter Form bei Pferden starke Intoxikationen hervorzurufen vermögen, welche bei übereilter und unvorsichtiger Immunisierung nicht selten den Tod der Versuchstiere herbeiführen können. Für die vollkommene Immunisierung eines Pferdes mit Meningokokken ist eine verhältnismäßig lange Zeitperiode erforderlich.

Aus dem Blute der immunisierten Pferde wird das Serum in der üblichen Weise gewonnen. Zur Abgabe gelangt das Meningokokkenserum in drei verschiedenen Formen, flüssig, fest und pulverförmig. (Siehe unter Anwendung.)

Das flüssige Serum kann sowohl zur therapeutischen Verwendung, d. h. zu Injektionen, als auch zur diagnostischen Feststellung von Meningokokken benutzt werden.

Die Behandlung der epidemischen Genickstarre mit Hilfe unseres spezifischen Serums gestaltet sich folgendermaßen. Unmittelbar nach Sicherstellung der Diagnose, oder im Falle

von Epidemien beim Auftreten der ersten Krankheitssymptome, spritze man sofort 25 ccm Serum subkutan und weitere 25 ccm intradural ein. Diese Einspritzungen müssen an jedem folgenden Tage solange wiederholt werden, bis alle Krankheitssymptome dauernd gebessert sind. Es ist absolut notwendig, sehr große Mengen des Serums einzuspritzen, da sonst eine günstige Beeinflussung nicht zu erwarten ist.

Das in Form bernsteinfarbener Lamellen in den Handel kommende Serum dient hauptsächlich zu therapeutischen und prophylaktischen Zwecken. Zur Verwendung ist es in der zehnfachen Menge sterilisierten, aber völlig erkalteten Wassers zu lösen. Seine Anwendungsweise ist die subkutane, die intravenöse und die subdurale Injektion.

Anwendung und Dosierung. Um die Auflösung zu erleichtern, liefern wir das Serum in Glasgefäßen, welche direkt zur Auflösung benutzt werden können. Zu diesem Zwecke bringt man 25 ccm Wasser zu den 2,5 g Meningokokkenserum enthaltenden Gläsern, verschließt dieselben wiederum mit dem Glasstopfen und schüttelt sehr vorsichtig, wobei darauf zu achten ist, daß die Bildung von Schaum vermieden wird. Die Auflösung kann dadurch beschleunigt werden, daß die Flasche in den Brutschrank gebracht wird, jedoch sind Temperaturen über 37° C unter allen Umständen zu vermeiden.

Bei Verwendung von Schutzdosen, deren Menge nur 10 ccm betragen soll, wird 1 g Serum in 10 ccm Wasser gelöst. Zu prophylaktischen Zwecken genügt es, das Serum subkutan einzuspritzen.

Dieses Trockenserum in Pulverform dient zur Vertilgung der Meningokokken aus dem Nasen- und Rachenraum gesunder und kranker Personen. Zu diesem Zwecke wird dieses Trockenserum mit Hilfe eines Pulverbläsers in den hinteren Rachenraum und auf die Tonsillen eingestäubt.

Die Schutz- und Heilkraft unseres Serums ist eine beträchtliche und kann durch das Tierexperiment festgestellt werden. Durch konsequentes Züchten auf ein und demselben Nährboden erlangen Meningokokkenstämme schließlich eine oft hervorragende Tierpathogenität, welche es ermöglicht, den bakteriziden Titer des Serums genau zu ermitteln.

Bakterizide Sera aber pflegen bei der Anwendung beim Menschen nur dann wirksam zu sein, wenn der Organismus

des Patienten mit dem betreffenden Serum gewissermaßen überschwemmt wird. Die Anwendung großer Mengen unseres Meningokokkenserums kann ohne jedes Bedenken geschehen, da es absolut unschädlich ist.

Alle diejenigen Personen, welche mit Genickstarrekranken in Berührung gekommen sind, sollen bakteriologisch auf das Vorhandensein von Meningokokken in ihrem Nasen- und Rachenraum untersucht werden. Sobald bei einer dieser Personen Meningokokken nachgewiesen worden sind, so empfiehlt es sich, Einstäubungen mit Meningokokkenserum vorzunehmen und womöglich gleichzeitig Schutzdosen unseres Meningokokkenserums zur Verhütung des Ausbruches der Krankheit subkutan einzuspritzen.

Zu beachten sind hierbei ganz besonders die Fälle von Meningokokken-Pharyngitis, welche sehr häufig vorkommen, ohne irgendwelche subjektive Beschwerden auszulösen.

Meningokokkenserum liefern wir in nachstehenden Handelspackungen:

Flüssiges Serum in Flaschen zu 10 ccm;

Trockenes Serum (zehnfach) in Gläsern zu 2,5 g;

Pulverförmiges Serum (zur Insufflation) in Röhrchen zu 0,25 g; Kartons enthaltend 4 Röhrchen.

Der bakteriologische Nachweis der Meningokokken.

Wie bereits erwähnt, finden sich die Meningokokken hauptsächlich in der Zerebrospinalflüssigkeit von Patienten vor, welche an epidemischer Genickstarre erkrankt sind, seltener dagegen im Blute. Häufig ist das Vorkommen von Meningokokken im Nasen- und Rachenraum beobachtet worden.

Der mikroskopische Nachweis von Gram-negativen Diplokokken, auch wenn dieselben alle charakteristischen Eigenschaften echter Meningokokken besitzen, und selbst wenn dieselben intrazellulär gelagert sein sollten, ist noch nicht als ein absolut sicheres Kriterium für die Identität der beobachteten Kokken mit echten Meningokokken anzusprechen, sondern es muß unter allen Umständen versucht werden, die betreffenden Erreger in Reinkultur zu züchten und die erhaltenen Reinkulturen durch Agglutinationsversuche mit einem spezifischen Immunserum zu prüfen.

Zur Agglutination bereitet man sich Aufschwemmungen der auf festen Nährböden gezüchteten Kulturen, und zwar so, daß man ungefähr drei Platinösen auf einen Kubikzentimeter physiologischer Kochsalzlösung verwendet. Von dieser Aufschwemmung verteilt man je einen Kubikzentimeter auf eine Reihe von Reagensgläsern und fügt zu jedem derselben Verdünnungen des Immunserums (flüssiges Serum) von 1:10, 1:25, 1:50, 1:100, 1:500 und 1:1000. Gegenüber diesen verschiedenen Proben sind in derselben Weise Kontrollen mit Normalserum anzufertigen. Die Röhrchen gelangen zwei Stunden lang in den Brutschrank, oder werden, den Angaben Weichselbaums und Kutschers folgend, zwei Stunden lang auf Temperaturen von 50—56 Grad erhitzt. Sodann bringt man die Röhrchen in den Eisschrank, wo sie 12 Stunden verbleiben. Erst dann wird das Resultat abgelesen.

Das Normalserum agglutiniert echte Meningokokken meistens überhaupt nicht oder höchstens in den Verdünnungen 1:10 oder 1:25. Nach den Untersuchungen von Weichselbaum gibt es Meningokokkenstämme, welche als schwer agglutinabel bezeichnet werden müssen, und für welche eine Agglutination in den Serumverdünnungen von 1:50 bereits als positiv für echte Meningokokken angesehen werden muß. Auch diese Stämme werden übrigens bei der Anwendung höherer Temperaturen von geringeren Serummengen agglutiniert. Die Verwendung höherer Temperaturen ermöglicht außerdem die Unterscheidung der Meningokokken von den Gonokokken.

Das von uns abgegebene Meningokokkenserum besitzt durchschnittliche Agglutinationswerte von 1:500 bis 1:1000, wobei freilich hervorgehoben werden muß, daß der quantitative Ausfall einer Agglutinationsbestimmung von den Mengen an Meningokokken abhängig ist, welche in der verwendeten Testflüssigkeit enthalten sind.

Wir verfehlen nicht, darauf aufmerksam zu machen, daß die Agglutinine beim Eintrocknen eines Serums im luftverdünnten Raume abgeschwächt werden, und daß infolgedessen das von uns abgegebene Trockenserum zur Anstellung der Agglutinationsprobe unbrauchbar ist.

Klinisches.

Die Erfahrungen, welche man bisher mit unserem Meningokokkenserum gesammelt hat, erweisen zunächst übereinstimmend die absolute Unschädlichkeit dieses Mittels. Was die Heilerfolge anlangt, so müssen dieselben als durchaus zufriedenstellend bezeichnet werden. So berichtete F. Meyer in der Sitzung der Medizinischen Gesellschaft zu Berlin vom 11. Juli 1907 über eine Reihe von Fällen epidemischer Genickstarre, welche von unserem Serum günstig beeinflußt worden sind. Fernerhin berichtet M. Huber über 9 Fälle von epidemischer Genickstarre, welche er mit unserem Meningokokkenserum behandelt hat, und von welchen nicht weniger als 6 prompt geheilt wurden. Huber zieht aus seinen Beobachtungen den Schluß, daß er das Hoechster Serum, das in großen Dosen anzuwenden ist, aus vollster Überzeugung empfehlen kann.

Sehr interessante Beobachtungen teilt W. Fischer mit, welche er bei Gelegenheit einer Genickstarre-Epidemie im Stadt- und Landkreise Essen im Jahre 1908 gemacht hat. Während im Landkreise eine Serumbehandlung nur selten vorgenommen werden konnte, wurde eine solche in den Krankenhäusern in Essen systematisch durchgeführt. Fischer schildert seine Eindrücke von der Serumbehandlung in folgender Weise:

„Ich komme nun als Medizinalbeamter zu jedem Falle von Genickstarre im Kreise und habe daher genügend Gelegenheit, Beobachtungen anzustellen. Auf Grund meiner eignen Wahrnehmungen muß ich Levi durchaus beistimmen, wenn er behauptet, daß das Bild der Krankheit durch die Serumbehandlung ein ganz anderes wird. Während ich es im Landkreise mit einer gewissen Ergriffenheit mit ansehen mußte, wie die bedauernswerten Kranken schon benommen dalagen, wie trotz des schweren Krankheitsbildes nichts geschah, um ihnen Heilung zu bringen, wie sie, wenn der Tod sie nicht bald erlöste, langsam dahinsiechten und ein überaus trauriges Bild von der Hilflosigkeit der Ärzte gegenüber dieser Seuche boten, trat ich immer mit einem Gefühl der Befriedigung den Gang zum Essener Epidemiehaus an. Kranke, die ich am Tage zuvor noch mit ganz schweren Krankheitserscheinungen gesehen hatte, traf ich oft bei vollem Bewußtsein

an, aufmerksam auf alle an sie gerichteten Fragen Antwort gebend und auch im übrigen den Übergang in Genesung verratend. Freilich trat der Erfolg nicht immer so rasch ein, sondern mußte durch häufige Seruminjektionen erst erkämpft werden."

„Auch die Folgezustände der Genickstarre scheinen durch die Serumbehandlung eingeschränkt werden zu können, wenn man sich darüber auch noch kein endgültiges Urteil erlauben darf. Von den 48 im Epidemiehaus am Leben gebliebenen Fällen konnten 38 ohne feststellbare Folgen entlassen werden."

Auch Professor Dr. Hermann Schlesinger in Wien hatte mit unserem Meningokokkenserum gute Erfolge. Dies ist um so mehr hervorzuheben, als Schlesinger sich bei unserem Serum auf die subkutane Applikationsweise beschränkt hat. Er äußert sich über seine Resultate folgendermaßen: „Über das Ruppelsche Meningokokkenserum verfüge ich über zu geringe persönliche Erfahrungen, um mir ein Urteil zu erlauben. Immerhin sind sie aber dennoch derartig, daß ich eine Behandlung mit Ruppel-Serum ebenfalls für zweckmäßig halten würde."

In der Sitzung des Ärztlichen Vereins zu Frankfurt a. M. vom 16. August 1909 (Ref.: Münchener medizinische Wochenschrift 1909 No. 42) wurden mehrere Krankengeschichten zur Kenntnis gebracht, aus welchen hervorgeht, daß sich das Hoechster Meningokokkenserum bei mehreren Fällen schwerer Genickstarre ausgezeichnet bewährt hat. So berichtete z. B. Schwerin über 3 Fälle, in welchen er das Serum mit gutem Erfolg angewendet hat. Schädlichkeiten infolge der Seruminjektionen hat er, trotz der Anwendung erheblicher Dosen, nicht beobachtet, daher rät er dringend dazu, das Serum in allen Fällen von epidemischer Genickstarre anzuwenden.

Von Interesse ist fernerhin ein ausführlicher Bericht von Stabsarzt Dr. A. Nieter über die bisherigen Erfahrungen mit dem Meningokokkenserum. Nieter, welcher auch nach seinen persönlichen Beobachtungen dem Serum einen günstigen Einfluß auf den Krankheitsverlauf zuschreibt und daher der Anwendung des Meningokokkenserums auch in der Folge mit gutem Gewissen das Wort reden zu können glaubt, formuliert für die Behandlung der epidemischen Genickstarre folgende Leitsätze:

1. Die Serumtherapie der Genickstarre muß, um Erfolge zu erzielen, möglichst frühzeitig eingeleitet werden.

2. Die Injektionen müssen, je nach dem Verlauf der Krankheit, unter Umständen täglich wiederholt werden.

3. Die Injektionen sind, besonders bei den schweren Fällen, direkt in den Rückenmarkskanal (bis zu 40 ccm bei Erwachsenen) einzuverleiben.

4. Vor der subduralen Injektion ist etwas mehr Zerebrospinalflüssigkeit abzulassen, als die Menge des nachher zu injizierenden Serums beträgt.

5. Auch bei bereits eingetretener Besserung, die nur vorübergehend sein kann, sind die Injektionen noch mehrere Tage lang fortzusetzen.

Was die Technik der subduralen Injektion betrifft, so äußert sich Dopter hierüber folgendermaßen:

An Stelle der symptomatischen Behandlung der Meningitis cerebrospinalis epidemica (heiße Bäder, wiederholte Lumbalpunktion, Kollargol usw.) ist jetzt die spezifische Behandlung mit Meningokokkenserum getreten, welche schon sehr befriedigende Resultate gegeben hat. Von großer Wichtigkeit ist die richtige Technik. Es hat sich gezeigt, daß die alleinige Anwendung subkutaner Injektionen so gut wie wirkungslos ist, weil auf diesem Wege die spezifischen Substanzen nicht in die Zerebrospinalflüssigkeit gelangen. Die Injektion muß, um wirksam zu sein, nach vorheriger Lumbalpunktion in die Arachnoidealhöhle vorgenommen werden. Die Lumbalpunktion wird in Seitenlage bei stark gebeugtem Hüftgelenk und vorgewölbtem Rücken zwischen dem 4. und 5. Lendenwirbel mit einer 8 bis 10 cm langen, vorher 10 Minuten lang ausgekochten Nadel vorgenommen. Falls die Nadel auf Knochen stößt, wird sie ein wenig zurückgezogen und in anderer Richtung dirigiert. Zur Verhütung von Verlegung der Nadel empfiehlt es sich, dieselbe zusammen mit dem Mandrin einzuführen. Falls durch längere Zeit Blut ausfließt, zieht man die Nadel zurück und punktiert an einer anderen Stelle. Die ausfließende Zerebrospinalflüssigkeit wird in einer Eprouvette aufgefangen. Es empfiehlt sich, eine größere Menge von Zerebrospinalflüssigkeit zu entleeren, als der Dosis des zu injizierenden Serums entspricht, z. B. 25 bis 35 ccm bei einer Injektion von 20 ccm Serum. Wenn nur geringe Mengen von Zerebrospinalflüssigkeit, z. B. nur 3 bis 5 ccm abfließen, so darf man die Seruminjektion nicht vornehmen. Anschließend an die Lumbalpunktion injiziert man das auf 38 Grad erwärmte Serum und läßt den Patienten, zum Zwecke der besseren In-

fusion des Serums, einige Stunden hindurch mit hochgelagertem Becken liegen. Die Dosis variiert je nach dem Alter; in den ersten 2 Lebensjahren 10 bis 15 ccm, bei älteren Kindern 15 bis 20 ccm, bei Erwachsenen 20 bis 40 ccm. Im allgemeinen soll die Dosis mit der Schwere des Falles parallel gehen.

Als Maßstab gilt nicht nur die Beeinflussung der eigentlichen Meningitis-Symptome, sondern auch die Einwirkung auf den Allgemeinzustand. Solange dieser unverändert bleibt, müssen die Injektionen fortgesetzt werden. Je früher mit der Behandlung begonnen wird, desto günstiger sind die Aussichten auf Erfolg; es empfiehlt sich auch die frühzeitige bakteriologische Untersuchung, wobei zu beachten ist, daß nicht in allen Fällen der Weichselbaumsche Meningokokkus die Krankheitsursache darstellt. In allen Fällen, wo die Zerebrospinalflüssigkeit getrübt erscheint, soll die Serumbehandlung eingeleitet werden. Falls die bakteriologische Untersuchung ergibt, daß Pneumokokken oder Streptokokken das ursächliche Moment der Erkrankung bilden, hat die weitere Anwendung eines Meningokokkenserums keinen Zweck. In einem solchen Falle ist vielmehr die subdurale Injektion des entsprechenden spezifischen Serums angezeigt. Falls die bakteriologische Untersuchung vollkommen negativ ausfällt, soll die Serumbehandlung mit Meningokokkenserum bis zum Eintritt der Heilung fortgesetzt werden.

Literaturauszug über Meningokokken-Serum.

Kolle und Wassermann, Untersuchung über Meningokokken. Klinisches Jahrbuch 1906, No. 15.

Jochmann, Über Meningokokken und Meningokokken-Serum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 20.

Ruppel, Über den Diplococcus intracellularis meningitidis und seine Beziehungen zu den Gonokokken. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 34.

von Lingelsheim, Bericht über die oberschlesische Genickstarre-Epidemie im Jahre 1905. Klinisches Jahrbuch, 1906, Band 15.

Bochalli, Weitere Untersuchungen über das Vorkommen von Meningokokken im Nasen-Rachenraum Gesunder aus der Umgebung von Kranken. Inaugural-Dissertation, Breslau 1906.

Jehle, Demonstration eines Falles von Meningitis cerebrospinalis, geheilt durch Injektionen von Meningokokken-Serum. Wiener medizinische Wochenschrift 1907, No. 26.

Stock, Weitere Beobachtungen und Erfahrungen über die übertragbare Genickstarre. Medico 1907, No. 28.

Bahr, Die übertragbare Genickstarre im Stadtkreis Duisburg und im Kreise Ruhrort, Winter 1905 bis Sommer 1906. Klinisches Jahrbuch 1908, Band 17.

Matthes, Über epidemische Meningitis. Medizinische Klinik 1908, No. 20.

Schlesinger, Über Meningitis cerebrospinalis epidemica im höheren Lebensalter. Wiener medizinische Wochenschrift 1908, No. 14.

Krone, Bisherige Erfolge der Behandlung der epidemischen Genickstarre mit Genickstarreserum im R. B. Düsseldorf. Zeitschrift für Medizinal-Beamte 1908, No. 3.

Huber, Genickstarre-Epidemie in der Pfalz, Frühjahr 1907. Münchner medizinische Wochenschrift 1908, No. 24.

Dopter, Über die Technik der Injektion von Meningokokkenheilserum bei der Behandlung der Meningitis cerebrospinalis epidemica. Progrès médical 1909, No. 17 (Ref.: Wiener klinische Wochenschrift 1909, No. 25).

Fischer, Einiges über die übertragbare Genickstarre im Stadt- und Landkreise Essen im Jahre 1908. Medizinische Klinik 1909, No. 42.

Jehle, Die Serumtherapie der Genickstarre. Wiener klinische Wochenschrift 1909, No. 17.

von Wyss, Beobachtungen bei den Genickstarrefällen des Jahres 1908. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte 1909, No. 18.

Nieter, Über die bisherigen Erfahrungen mit dem Meningokokken-Heilserum bei Genickstarrekranken. Deutsche militärärztliche Zeitschrift 1909, No. 22.

Antipneumokokken-Serum „Hoechst"

Darstellung. Zur Bekämpfung der verschiedenen Pneumokokken-Erkrankungen stellen wir seit einiger Zeit auf Veranlassung von Professor Paul Römer in Greifswald ein spezifisches Serum her, welches sich von ähnlichen Präparaten dadurch unterscheidet, daß zu seiner Herstellung hochvirulente, von Pneumokokken-Erkrankungen des Menschen stammende Originalstämme benutzt werden, so daß das Serum durch das Tierexperiment genau bewertet werden kann.

Prüfung. Die Auswertung des Antipneumokokkenserums geschieht am zweckmäßigsten an weißen Mäusen, jedoch läßt sich dieselbe auch an Meerschweinchen und Kaninchen durchführen. Der Wirkungswert des Serums gegenüber verschiedenen Pneumokokkenstämmen ist ein verschiedener. Das Serum wird in unserer bakteriologischen Abteilung nicht nur gegen die homologen Stämme, welche zur Herstellung des Serums gedient haben, geprüft, sondern auch gegen eine größere Anzahl anderer Kulturen, welche von verschiedenen Pneumokokken-Erkrankungen des Menschen herstammen.

An einem kühlen, aber frostfreien Orte, vor Licht geschützt aufbewahrt, ist das Serum hinsichtlich seines Wirkungswertes so gut wie dauernd haltbar. Die Keimfreiheit des Antipneumokokkenserums ist durch einen Zusatz von 0,5% Karbolsäure gewährleistet.

Anwendung und Dosierung. Das Serum dient zur Bekämpfung aller Pneumokokkeninfektionen, wie z. B. der kruppösen Pneumonie, ferner auch von Pneumokokkeninfektionen des Auges, und zwar namentlich des Ulcus serpens.

Die Applikationsweise des Serums ist die von der Serumtherapie anderer Infektionskrankheiten her bekannte. Im allmeinen wird das Serum subkutan zu injizieren sein, jedoch kann dasselbe auch intravenös und, falls es indiziert erscheint, auch intradural (bei den durch Pneumokokken verursachten Meningitiden) eingespritzt werden.

Auch die lokale Anwendung des Serums ist zu berücksichtigen.

Das Trockenserum, welches nur in Pulverform zur Abgabe gelangt, dient hauptsächlich zur lokalen Behandlung des Ulcus serpens.

Das flüssige Serum findet in der Menge von 10 ccm Anwendung zur Verhütung von Pneumokokkeninfektionen, dagegen werden 20 ccm zu Heilzwecken benutzt. Die Dosis von 20 ccm kann bei nicht eintretender augenfälliger Besserung schadlos des öfteren eingespritzt werden.

Das Antipneumokokkenserum „Hoechst" befindet sich zurzeit noch im Versuchsstadium, und sind wir infolgedessen noch nicht in der Lage, über klinische Erfolge desselben Bericht zu erstatten.

Wir liefern das Pneumokokkenserum in folgenden Handelspackungen:

Flüssiges Serum in Flaschen zu 10 und 20 ccm;
Trockenes Serum (pulverförmig) in Gläsern zu 1 g.

Antistreptokokkenserum
und
Scharlachstreptokokkenserum „Hoechst"

I. *Antistreptokokkenserum.*

Man ist jetzt wohl allgemein der Ansicht, daß die verschiedenen Erkrankungen, für deren Entstehung Streptokokken verantwortlich gemacht werden müssen, alle auf das gleiche ätiologische Moment zurückzuführen sind. Dieser Unitätsstandpunkt muß auch gewahrt bleiben, seitdem man erkannt hat, daß die Streptokokken verschiedener Herkunft hinsichtlich ihrer biologischen, kulturellen und morphologischen Eigenschaften sehr bedeutende Verschiedenheiten aufweisen. Trotzdem muß man jetzt an der Anschauung festhalten, daß ein jeder Streptokokkenstamm dazu befähigt ist, die verschiedensten Krankheitsformen, wie z. B. das Erysipel, allgemeine Sepsis, Wundeiterung und viele andere Krankheiten mehr, hervorzubringen. Durch diese Erkenntnis gewinnt die Serumtherapie der Streptokokkeninfektionen sehr bedeutend an Aussicht auf Erfolg. Die Versuche, ein wirksames Antistreptokokkenserum herzustellen, sind bereits sehr zahlreich. Es sei hier nur an die einschlägigen Arbeiten von Marmorek, Tavel, Moser, Aronson, Menzer und Besredka erinnert, welche sich alle mit der Herstellung von Antistreptokokkenserum befaßt haben. Die angeführten Versuche lehrten sämtlich, daß ein Streptokokkenserum auf eine andere Basis gestellt werden muß, wie das Diphtherieserum, und daß man zu der Gewinnung eines solchen Serums andere, und zwar neue Methoden zu wählen hat. Den Streptokokken mangelt die Fähigkeit der Bildung eines löslichen Toxins. Es ist deshalb ausgeschlossen, die Bekämpfung der Streptokokkeninfektionen auf antitoxischem Wege zu erreichen. Überdies gehören die Streptokokkeninfektionen zu denjenigen Erkrankungen, bei

welchen eine Überschwemmung des Organismus mit den Infektionserregern entweder von vornherein besteht, oder doch in jedem Falle eintreten kann. Das einzige Mittel zur spezifischen Bekämpfung der Streptokokkeninfektionen durch passive Immunisierung kann daher nur in der Verwendung eines antibakteriellen Immunserums erblickt werden.

Von dieser Überlegung ausgehend, haben alle angeführten Autoren versucht, ein wirksames Streptokokkenserum durch Behandlung von Pferden mit lebenden oder abgetöteten Streptokokkenkulturen zu erreichen. Der Unterschied zwischen den einzelnen Herstellungsverfahren gründet sich auf die Anwendung entweder nur vereinzelter Stämme oder auf die Verwendung von virulentem resp. avirulentem Material. Die meisten Autoren waren der Ansicht, daß die Streptokokken, welche von Erkrankungen des Menschen herstammen, für kleinere Versuchstiere, wie Mäuse, Meerschweinchen und Kaninchen, keine Pathogenität besitzen. Es liegt aber auf der Hand, daß ein Serum, welches mit avirulenten Kulturen hergestellt worden ist, den Nachteil besitzen muß, daß seine Wirksamkeit durch das Tierexperiment nicht erwiesen werden kann. Aus diesem Grunde sah sich Marmorek veranlaßt, einem von einer Erkrankung des Menschen herstammenden Streptokokkus eine hohe Tierpathogenität dadurch zu verleihen, daß er denselben sehr häufig den Mäusekörper passieren ließ. Auf diesem Wege erreichte es Marmorek, daß er in den Besitz einer für Mäuse hochpathogenen Streptokokkenkultur gelangte und daß er das mit Hilfe dieser Kultur erzeugte Immunserum an Mäusen zu prüfen imstande war. Das nach der Marmorekschen Methode hergestellte Serum bezeichnet man als Passageserum.

Ein anderes Prinzip der Herstellung verfolgten Tavel, Moser und Menzer. Diese gingen von dem Grundsatze aus, daß ein Streptokokkenstamm durch die wiederholte Passage durch den Organismus der Maus hinsichtlich seiner biologischen Eigenschaften derartige Veränderungen erleidet, daß er zur Erzeugung von Immunstoffen, welche Streptokokkenerkrankungen des Menschen günstig zu beeinflussen imstande wären, nicht mehr befähigt ist. Infolgedessen haben diese drei Autoren zur Herstellung ihrer Sera nur unveränderte Originalkulturen verwandt. Da diese aber keine Pathogenität für kleinere Versuchstiere besaßen, so mußten sie von vornherein auf den Vorteil verzichten, ihre Sera

durch das Tierexperiment bewerten zu können. Hierin liegt selbstverständlich ein so großer Nachteil, daß es fast ausgeschlossen erscheint, von solchen Seris zuverlässige Erfolge am Krankenbette erwarten zu können. Dem Mangel der bis dahin hergestellten Antistreptokokkensera suchten Besredka und Aronson dadurch abzuhelfen, daß sie das Verfahren Moser, Tavel und Menzers gewissermaßen mit der Methode Marmoreks kombinierten, indem sie zur Immunisierung ihrer Pferde nicht nur die avirulenten Originalstämme, sondern auch die durch Mäusepassage in ihrer Virulenz für kleinere Versuchstiere erhöhten Passagekulturen verwendeten.

Es mußte als ein großer Fortschritt in der Herstellung eines wirksamen Antistreptokokkenserums angesehen werden, als Meyer und Ruppel den Nachweis erbrachten, daß die Avirulenz der von Erkrankungen des Menschen stammenden Streptokokken nur eine scheinbare ist. Es gelang nämlich zu beweisen, daß die Streptokokken ihrer Virulenz beraubt werden durch die Züchtung auf den gebräuchlichen künstlichen Nährböden. Züchtet man dagegen die vom Menschen stammenden Streptokokken direkt auf defibriniertem Menschenblut, so behalten die meisten von ihnen eine hohe Pathogenität für kleine Versuchstiere, welche auch nicht verloren zu gehen pflegt, wenn man die Kulturen vom menschlichen Blute auf defibriniertes Tierblut überträgt. Die Streptokokken haben die Eigenschaft, bei ihrem Wachstum in defibriniertem Blut die Auflösung der roten Blutkörperchen zu bewirken. Es hat den Anschein, als ob zwischen der Fähigkeit der Hervorbringung dieser Hämolyse und der Tierpathogenität der Streptokokken ein Zusammenhang besteht. Jedenfalls ist die Tierpathogenität vieler von uns gezüchteter hämolytischer Streptokokken für Mäuse und Kaninchen eine sehr bedeutende und kommt der Virulenz der sogenannten Passagekulturen durchaus gleich.

Bei Gelegenheit der einschlägigen Untersuchungen und vor allem, nachdem es gelungen war, mit Hilfe der virulenten Originalstämme hochwirksame Immunsera zu erzeugen, war die Möglichkeit gegeben, eine Reihe von wichtigen Fragen zu entscheiden.

Es stellte sich zunächst heraus, daß alle avirulenten, von Erkrankungen des Menschen stammenden Streptokokken bei der Passage durch den Mäuseorganismus ein und denselben Passagestamm bilden, daß also zwischen Passagestämmen,

welche beispielsweise ursprünglich von einer puerperalen Sepsis herstammten und einem Passagestamm, welcher ursprünglich von der Druse eines Pferdes gezüchtet worden war, ein Unterschied hinsichtlich der Bildung von spezifischen Immunstoffen nicht mehr besteht. Dies wurde dadurch bewiesen, daß ein nach der Methode von Aronson gewonnenes Passageserum wirksam war für alle Passagekulturen, von welchen avirulenten Originalstämmen dieselben auch immer abstammen mochten.

Um so auffallender mußte die Tatsache sein, daß diese hochwirksamen Passagesera gegenüber den virulenten Originalstämmen vollkommen versagten, und daß Sera, welche mit Hilfe der virulenten Originalstämme hergestellt waren, wiederum gegen die Passagestämme aus avirulentem Material unwirksam waren.

Läßt man nun virulente Originalstämme den Mäusekörper passieren, so kann man, falls man diese Manipulation mindestens 30 mal wiederholt, gleichfalls zu einer richtigen Passagekultur gelangen, welche sich von den oben geschilderten Passagekulturen in keiner Weise unterscheidet und ebenfalls zur Erzeugung von Passageserum benutzt werden kann. Dagegen verändert sich der virulente Originalstamm bei wenigen Mäusepassagen nur sehr unwesentlich, nimmt aber dabei Eigenschaften an, welche ihn für die Immunisierung und dadurch für die Erzeugung von Immunserum sehr wertvoll machen.

Die oben geschilderten Blutkulturen der virulenten Originalstämme eignen sich für die Erzeugung wirksamer Immunsera bei Pferden nur sehr wenig, weil sie an Stelle von Immunität Überempfindlichkeit erzeugen. Dieses kann man dadurch umgehen, daß man, an Stelle der Originalkulturen, Passagekulturen der virulenten Originalstämme verwendet, wenn man dabei nur beachtet, daß dieselben den Mäusekörper höchstens 3 bis 4 mal passiert haben. Bei diesen kurzen Passagen erwerben die Originalstämme eine andere sehr wichtige Eigenschaft. Während die ursprüngliche Blutkultur nämlich ihre Virulenz sofort einbüßt, wenn man sie aus dem defibrinierten Blut auf gewöhnliche Nährbouillon überträgt, ohne dabei reichliche Mengen des Blutes in den neuen Nährboden überzuführen, so behält die Originalkultur nach wenigen Mäusepassagen ihre volle Pathogenität für kleine Versuchstiere bei, auch wenn man sie auf gewöhnlicher Bouillon züchtet.

Darstellung. Antistreptokokkenserum-Hoechst wird durch Immunisierung von Pferden gewonnen. Zur Immunisierung werden bei 56° C. abgetötete Bouillonkulturen von Streptokokken verwandt, welche aus virulenten Originalstämmen durch wenige Mäusepassage gewonnen sind. Diese Kulturen dienen hauptsächlich dazu, bei den Pferden eine gewisse Grundimmunität hervorzubringen. Ist diese Grundimmunität erreicht, und besitzen die Pferde bereits einen durch das Tierexperiment nachweislichen Schutz gegenüber der homologen Kultur, so treten an Stelle dieser Passagekulturen, gezüchtet auf Bouillon, die Originalstämme, gezüchtet auf defibriniertem Pferdeblut. Mit diesen Kulturen wird die Immunisierung zu Ende geführt.

Die Prüfung des Serums geschieht an weißen Mäusen. Zu diesem Zwecke erhalten Mäuse subkutane Einspritzungen von je $^{1}/_{10}$, $^{1}/_{100}$, $^{1}/_{1000}$, $^{1}/_{5000}$ und $^{1}/_{10000}$ ccm Serum. 24 Stunden später werden diese Mäuse durch intraperitoneale Injektionen von Kulturmengen der homologen Kultur infiziert, welche erwiesenermaßen die zehn- bis hundertfache tödliche Dosis für eine Maus darstellen.

Außerdem wird das mit einer Kultur erhaltene Serum gegen eine große Reihe anderer Originalstämme geprüft. Zeigt es sich hierbei, daß sich unter den uns zur Verfügung stehenden Stämmen solche befinden, gegen welche das Serum unwirksam ist, so wird gerade dieser Stamm zur Immunisierung eines anderen Pferdes benutzt. Auf diese Art wird es erreicht, schließlich ein Mischserum zu erhalten, welches gegen sehr viele unter sich differente Stämme wirksam ist. Außerdem sind wir bemüht, in den Besitz von immer neuen Streptokokkenkulturen zu gelangen, gegen welche wir unser Serum einstellen. Ist das Serum wirksam, so besitzt die Kultur für uns keinen weiteren Wert. Ist das Serum dagegen unwirksam, so wird die Kultur der Sammlung unserer Streptokokkenkulturen einverleibt und möglichst bald zur Immunisierung eines besonderen Pferdes verwendet. Diese Methode würde undurchführbar sein, wenn die Anzahl unter sich differenter Streptokokkenstämme eine unbegrenzte wäre. Dies ist jedoch nicht der Fall. Im Laufe der Zeit hat es sich herausgestellt, daß die Zahl der hinsichtlich der Immunstofferzeugung voneinander verschiedenen Streptokokken eine ziemlich begrenzte ist. Wir besitzen unter anderen eine Kultur, welche von einem Falle von schwerer und zum Tode

führender allgemeiner Sepsis herstammt, welche befähigt ist ein Immunserum zu erzeugen, das bisher noch gegen keine andere Kultur vollkommen versagt hat. Dahingegen haben wir andere Stämme gefunden, welche wiederum in Bezug auf die von ihnen erzeugten Immunstoffe mit keiner anderen Kultur übereinzustimmen scheinen. Im ganzen sind es etwa 12 Kulturen, welche hinsichtlich der Erzeugung spezieller Immunstoffe eine Sonderstellung einnehmen, und für welche deshalb besondere Pferde zu Immunisierungszwecken gehalten werden müssen.

Die weitere Erfahrung hat gelehrt, daß man den Passagestamm, das heißt, eine Streptokokkenkultur beliebiger Herkunft, welche durch sehr häufige Mäusepassage dem Tierkörper angepaßt ist, für die Immunisierung der Pferde nicht vollständig entbehren kann. Durch den fortgesetzten Aufenthalt im Tierkörper paßt sich der Rezeptorenapparat einer solchen Kultur dem tierischen Organismus offenbar so an, daß eine solche Kultur in Bezug auf die Erzeugung spezifischer Immunstoffe ganz Hervorragendes leistet. Ein solcher Passagestamm ist also ein wertvolles Hilfsmittel, um bei Pferden eine starke Grundimmunität hervorzubringen. Wir sind deshalb dazu übergegangen, alle Pferde anfänglich mit einem Passagestamm zu behandeln, wodurch die spätere Immunisierung mit einem vom Menschen stammenden, also völlig artfremden Originalstamm um so leichter gelingt.

Infolge dieser kombinierten Behandlung mit Passagestamm und Originalkulturen besitzt unser Antistreptokokkenserum zweierlei Arten von Immunstoffen, von denen die eine dem Passagestamm, die andere den Originalkulturen entspricht. Bei der Prüfung erkennt man deshalb, daß das Serum auch gegen den Passagestamm schützende und heilende Eigenschaften besitzt.

Prüfung. Was die Bestimmung des Zeitpunktes anlangt, in welchem die Immunisierung beendet ist, und die Blutentnahmen ihren Anfang nehmen können, so befolgen wir hierbei folgenden Modus. Etwa 14 Tage nach der letzten Kulturinjektion wird dem Pferde eine geringe Menge Blut als Blutprobe entnommen. Das hieraus gewonnene Serum wird geprüft:

1. auf seinen Schutzwert gegenüber der Passagekultur an weißen Mäusen;

2. auf seinen Schutzwert gegenüber dem homologen Originalstamm an weißen Mäusen;
3. auf seine Keimfreiheit durch Aussaat auf Agarplatten;
4. auf seine Unschädlichkeit, das heißt auf die Abwesenheit von Toxin, an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen. Mäuse erhalten intraperitoneale Injektionen von 0,5 ccm Serum, Meerschweinchen erhalten intraperitoneale Injektionen von 5 ccm Serum, während an Kaninchen 2,5 ccm Serum intravenös verimpft werden.

Hat diese Vorprüfung ergeben, daß das Serum mindestens in einer Menge von 1:1000 bis 1:5000 gegen die hundertfach tödliche Dosis der Passagekultur und in einer Menge von 1:250 bis 1:1000 gegen den homologen Originalstamm schützt, und hat die Prüfung des unverdünnten Serums an Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen die absolute Unschädlichkeit des Serums erwiesen, so wird nach weiteren 7 Tagen, also nicht vor dem 21. Tag nach der letzten Kulturinjektion, zur Blutentnahme geschritten.

Das auf diesem Wege gewonnene Serum wird nach einem besonderen, durch D. R. P. geschützten Verfahren, durch die Einwirkung sehr geringer Mengen von Formaldehyddämpfen konserviert. Dieses Verfahren hat sich für die Konservierung von Serum vor allen Dingen deshalb glänzend bewährt, weil das Serum und dessen Bestandteile hierbei in keinerlei Weise verändert werden. Die von allen Seiten anerkannte völlige Unschädlichkeit unseres Antistreptokokkenserums ist überdies ein glänzender Beweis für die Zuverlässigkeit und Brauchbarkeit dieses Konservierungsverfahrens und gleichzeitig für die Richtigkeit der Prüfung unseres Serums auf die Abwesenheit toxisch wirkender Substanzen.

2. *Scharlachstreptokokkenserum.*

Wenn wir eingangs erwähnten, daß die augenblicklich allgemein als richtig angenommene Anschauung von der Gleichheit der Streptokokken die Anwendung einer spezifischen Therapie der Streptokokkeninfektionen als sehr aussichtsvoll erscheinen läßt, so dürfen wir nicht unerwähnt lassen, daß es zahlreiche Bakteriologen und Kliniker gibt, welche für dieses Unitätsgesetz eine Ausnahme gelten lassen. Es sind dies nämlich die Streptokokken, welche bei Scharlachfällen gefunden werden und dort so häufig den Grund schwerer

und bedrohlicher septischer Komplikationen bilden. Wir wollen hier die Frage vollkommen unerörtert lassen, ob diese Komplikationen einem speziellen Scharlachstreptokokkus zugeschrieben werden müssen, oder ob jeder beliebige Streptokokkenstamm, wenn er zufällig einen mit Skarlatina behafteten Patienten infiziert, zur Hervorbringung der gleichen bedrohlichen Symptome befähigt ist. Wir wollen fernerhin unerörtert lassen, ob Streptokokken an sich für die Skarlatina eine ätiologische Bedeutung besitzen. Wir halten nur die Annahme für berechtigt, daß es Streptokokken gibt, welche durch besondere Anpassung, vielleicht auch durch eine Symbiose mit dem eigentlichen Erreger der Skarlatina, zu besonderen Scharlachstreptokokken geworden sind. Wir haben deshalb zahlreichen an uns gerichteten Wünschen dadurch Rechnung getragen, daß wir uns zur Abgabe eines speziellen Scharlachstreptokokkenserums entschlossen haben. Zur Herstellung dieses Serums verfahren wir nicht anders wie zur Gewinnung des allgemein zu verwendenden Antistreptokokkenserums, nur daß wir an Stelle der oben geschilderten a priori virulenten Originalstämme solche Streptokokken verwenden, welche von Scharlachpatienten oder von Scharlachleichen stammen. Wir sind natürlich auch hierbei bemüht, nur solche Streptokokken zu verwenden, welche von vornherein eine hohe Tierpathogenität besitzen. Wir züchten auch diese Kulturen auf defibriniertem Menschenblut und sind hierdurch imstande, die Virulenz der Kulturen dauernd zu konservieren.

Anwendung und Dosierung. Im Laufe der letzten Jahre hat die Art der Einverleibung der spezifischen Streptokokkensera, welche sich ursprünglich auf die subkutane Injektion beschränkte, die verschiedensten Modifikationen erfahren. Der Grund hierzu lag in der von klinischer Seite gemachten Beobachtung, daß für gewisse Fälle eine lokale Anwendung des Serums ausreichte, während bei anderen Fällen, und zwar namentlich bei schweren Infektionen, intravenöse Injektionen erforderlich erschienen. Was die lokale Verwendung anlangt, so wird zu derselben nicht nur flüssiges, sondern auch pulverförmiges Serum verwandt. Dasselbe dient als Verbandmittel für infizierte Wunden, es wird angewandt bei operierten Phlegmonen, eröffneten Abszessen, ferner auch bei der Angina furunculoris und catarrhalis, wobei einerseits serumgetränkte Verbandgaze, andrerseits das flüssige Serum zu Gurgelungen,

und das getrocknete, pulverförmige Serum zu Einstäubungen zur Verwendung gelangt.

Auch bei Streptokokken-Peritonitis sollte das Serum mit dem Sitze der Infektion in möglichst nahe Berührung gebracht werden. Zu diesem Zwecke gießt man nach vollendeter Operation reichliche Mengen (50—100 ccm) Serum, verdünnt mit physiologischer Kochsalzlösung, in die Bauchhöhle des Patienten.

Bei Streptokokken-Meningitis ist es erforderlich, das Serum in Mengen von 30—50 ccm durch Lumbalpunktion in den Subduralraum einzuführen. Für intravenöse und sublumbale Injektionen ist es selbstverständlich erforderlich, das Serum vor der Einspritzung auf Körpertemperatur zu erwärmen.

Für die subkutane Injektion wird die erforderliche Serummenge in ein steriles Schälchen gebracht und mittels ausgekochter, steriler Spritze ohne Kanüle unter Vermeidung jeglichen Lufteintritts aufgesogen. Alsdann wird die Kanüle in den Oberschenkel, und zwar entweder subkutan oder intramuskulär, eingeführt. Die gefüllte Spritze wird erst nach einer halben Minute aufgesetzt. Es hat dies den Zweck, eine event. Venenblutung am Blutaustritt erkennen zu können. Dann wird langsam injiziert. Faßte die Spritze nicht die ausreichende Menge von Serum, so wird dieselbe nochmals gefüllt, ohne daß die Nadel aus dem Körper des Patienten entfernt zu werden braucht. In Fällen, in welchen mit Kollapserscheinungen zu rechnen ist, empfiehlt es sich, die Seruminjektion mit einer Suprarenin-Kochsalzlösung (Sol. Suprarenin. [1 : 1000] 5 ccm, physiologische Kochsalzlösung 1000 ccm) zu kombinieren.

Nach vollendeter Injektion wird die Einstichstelle mit Kompressen bedeckt, welche mit essigsaurer Tonerdelösung getränkt sind. Diese Kompressen werden mit Guttaperchapapier und Pflasterstreifen befestigt. Der Verband muß so oft erneuert werden, bis jede Empfindlichkeit geschwunden ist.

Die intravenöse Injektion des Serums bietet nach übereinstimmendem Urteil aller Sachverständigen sehr große Vorteile dar, welche in der Schnelligkeit der Wirkung bestehen. Zur Ausführung einer intravenösen Injektion komprimiert man den Oberarm mit Hilfe einer Binde, sticht mit der ausgekochten Kanüle in die Vena cephalica, bis das Blut tropfenweise ausfließt, und setzt sodann die mit erwärmtem Serum gefüllte, völlig luftfreie Spritze auf. Während nun die Binde

von einem Assistenten gelöst wird, spritzt man das Serum sehr langsam, unter dauernder Kontrolle des Pulses, ein.

Nach beendigter Injektion wird die Wunde wiederum durch einen Kompressionsverband geschlossen. Die Dosis für intravenöse Einspritzung schwankt zwischen 30 bis 50 ccm. Ungefähr 1 Stunde nach der Einspritzung beobachtete Fromme das Eintreten von Schüttelfrost und Temperatursteigerung, welche später von Schweiß und Fieberabfall gefolgt wurden. Bei sehr schnellen Zirkulationsverhältnissen empfiehlt es sich, vor der Injektion Koffein, Kampfer oder Wein zu verabfolgen und eine Suprarenin-Kochsalzinfusion vorzubereiten. Gefährliche Nebenerscheinungen sind bei dieser Art der Anwendung niemals beobachtet worden. Immerhin stellt die intravenöse Injektion irgend eines Heilmittels einen verhältnismäßig schweren Eingriff dar, und sollte man diese Applikationsweise nur bei schweren Fällen wählen. Hierbei ist noch auf folgendes aufmerksam zu machen. Die Seruminjektionen dürfen an aufeinander folgenden Tagen wiederholt werden, so oft es notwendig erscheint. Es ist jedoch zu vermeiden, zwischen den einzelnen Injektionen Pausen von 10 Tagen oder mehr eintreten zu lassen, da andernfalls anaphylaktische Störungen befürchtet werden müssen, wie solche durch die Einverleibung von artfremdem Eiweiß ausgelöst werden können. Aus dem gleichen Grunde wird es notwendig sein, vor der ersten Injektion festzustellen, ob der Patient im Verlaufe des letzten Jahres bereits irgend eine Seruminjektion erhalten hat.

Die Streptokokkensera nach Priv.-Dozent Dr. Meyer und Prof. Ruppel liefern wir in nachstehenden Handelspackungen:

Antistreptokokkenserum „Hoechst"

In Flaschen zu 10 ccm (Schutzdosis)
25 ccm
50 ccm

Antistreptokokkenserum „Hoechst" Trockenpräparat

in Pulverform
In Gläschen zu 0,25 g
0,5 g
1,0 g

Scharlachstreptokokkenserum „Hoechst"

In Flaschen zu 25 ccm
50 ccm

Klinisches.

Das Antistreptokokkenserum hat bei seiner Anwendung am Krankenbett eine sehr wechselnde Beurteilung gefunden. Die Kritik des Serums und seiner Leistungsfähigkeit schwankt zwischen enthusiastischen Lobeserhebungen und der absoluten Negierung seiner Brauchbarkeit. Wenn man sich die Frage vorlegt, worin diese Widersprüche ihren Grund haben können, so kommt man zu dem Resultat, daß dieselben nur in der Verschiedenheit der Infektionen, deren Bekämpfung dem Serum zur Aufgabe gestellt wurde, begründet sein kann. Es wird deshalb bei der Beurteilung eines jedes Falles notwendig sein, den betreffenden Krankheitsfall genau daraufhin zu analysieren, ob die Möglichkeit einer günstigen Beeinflussung desselben durch das Serum aus biologischen oder anatomischen Gründen überhaupt im Bereiche der Möglichkeit lag. Der Verlauf einer Streptokokkeninfektion pflegt sich in verschiedenen Phasen abzuspielen. Die erste Phase ist bedingt durch das Eindringen der Streptokokken in den Organismus. Die zweite Phase besteht in der Fortleitung der Streptokokken auf dem Blut- oder Lymphwege, wobei gleichzeitig die Infektion der gesamten Blutbahn eintritt. Vermöge der bakteriziden Eigenschaften des Blutes werden einzelne Keime vernichtet werden, und es ist demnach nur eine Frage der Quantität der eingedrungenen Keime, ob schließlich eine schrankenlose Vermehrung der Streptokokken eintritt, und es zur allgemeinen Sepsis kommt. Die letzte Phase endlich dokumentiert sich in schweren organischen Veränderungen der lebenswichtigsten Gewebe. Die letztere Phase findet hauptsächlich bei chronisch verlaufenden Prozessen statt, wobei das Auftreten sogenannter pyämischer Metastasen das sichere Merkmal dafür ist, daß in dem infizierten Organismus bereits eine gewisse Immunität aufgetreten ist. Aus unseren Tierversuchen wissen wir, daß das Antistreptokokkenserum imstande ist, die Blutbahn vor der Überschwemmung mit Streptokokken zu schützen und eine Heilung der Primärinfektion herbeizuführen. Es folgt hieraus für die klinische Anwendung des Streptokokkenserums die wichtige Lehre, so frühzeitig wie möglich zu injizieren. Hierdurch wird man es erreichen, die erste Phase mit Sicherheit zu bekämpfen, und

die zweite Phase günstig zu beeinflussen. Bei der dritten Phase kann man dagegen nicht durch eine einzige, sondern nur durch wiederholte Seruminjektionen einen Erfolg erwarten dürfen. Was nun die Aussichten und Indikationen der therapeutischen Anwendung des Antistreptokokkenserums resp. des Scharlachstreptokokkenserums bei den verschiedenen Streptokokkeninfektionen des Menschen anlangt, so ist hierzu folgendes zu bemerken, zuerst über die „Prophylaktische Anwendung": Das Antistreptokokkenserum wird namentlich in solchen Fällen zur Verhütung eventueller Streptokokkeninfektionen dienen können, bei welchen die Gefahr solcher Infektionen erfahrungsgemäß eine sehr große ist. Es ist deshalb anzuraten, vor schweren geburtshilflichen Operationen Streptokokkenserum prophylaktisch anzuwenden. Die prophylaktische Anwendung des Scharlachstreptokokkenserums ist in allen Scharlachfällen geboten, da das Serum erwiesenermaßen dazu befähigt ist, schwere und bedrohliche Komplikationen bei Scharlach zu verhindern. Die „Therapeutische Anwendung" des Antistreptokokkenserums hat sich bei der Angina maligna bewährt, ebenso wie das Scharlachstreptokokkenserum bei der vom Halse aus sich verbreitenden Streptokokkeninfektion gute Dienste geleistet hat.

Bei Streptokokken-Angina werden nur diejenigen Fälle eine serotherapeutische Behandlung verlangen, welche durch ausgedehnte Beläge, Nekrosenbildung, extreme Temperatursteigerungen und starke Pulsfrequenz ausgezeichnet sind. In solchen Fällen genügt meistens die einmalige Einspritzung von 50 ccm Antistreptokokkenserum, wodurch in den meisten Fällen eine rasche Entfieberung erreicht werden wird.

Beachtung verdienen fernerhin diejenigen Streptokokkeninfektionen des Pharynx und der Tonsillen, welche oft so schnell vorwärts schreiten, daß nicht einmal die Eingangspforte mit Sicherheit erkannt werden kann. Diese Fälle pflegen fast ohne Fieber zu verlaufen, während starke Drüsenschwellungen, verbunden mit schnell vorschreitendem Hautödem der beiden Halsseiten, in Verbindung mit einer schlechten Beschaffenheit des Pulses die Schwere der Infektion anzeigen. Schwellung der Zunge und des weichen Gaumens vervollständigen das Krankheitsbild, welches in der Regel schon in 3—5 Tagen zum Tode führt. Diese Fälle erfordern eine energische intravenöse Behandlung mit Antistreptokokkenserum. Sie werden mit Injektionen von 50 ccm Serum solange, 1 bis

2 mal täglich, behandelt, bis die Pulsfrequenz sinkt, und das Ödem verschwunden ist.

Beim Erysipel, jener typischen Streptokokkeninfektion der Haut, will man bisher nur selten eine günstige Beeinflussung durch das Serum beobachtet haben und trotzdem sollte man nicht versäumen, das Serum gerade bei dieser Infektion immer wieder zu verwenden. Die wiederholte Einspritzung von 25 bis 50 ccm des Serums wird in vielen Fällen Erfolg haben, wobei ausdrücklich hervorgehoben werden muß, daß die Einspritzungen von üblen Begleiterscheinungen niemals gefolgt sein werden. Übrigens sei an dieser Stelle erwähnt, daß intrastomachale Gaben von 25—50 ccm Streptokokkenserum beim Erysipel zweifellose Erfolge gezeitigt haben.

Angewandt wurde das Antistreptokokkenserum ferner sowohl bei den puerperalen als auch bei den chronischen Streptokokkeninfektionen. Auch hier fand das Serum eine verschiedene Beurteilung, jedoch liegen bereits Berichte genug vor, welche die günstige Wirkung des Antistreptokokkenserum „Hoechst" in vielen Fällen anerkennen.

Was die Verwendung des Scharlachstreptokokkenserums anlangt, so wäre, wie bereits erwähnt, die prophylaktische Behandlung eines jeden Falles von Skarlatina die sicherste Vorbeugung gegen das Eintreten septischer Komplikationen. Will man jedoch von einer solchen absehen, so versäume man es jedenfalls nicht, beim Auftreten eines Rachendiphtheroids, oder im Falle bereits schwere allgemeine Erscheinungen beobachtet werden sollten, das Serum anzuwenden. Beim Scharlachdiphtheroid genügt es, 50—100 ccm Serum subkutan einzuverleiben, und diese Behandlung 1—2 mal zu wiederholen, während bei Fällen echter Scharlachsepsis nur von großen intravenösen Einspritzungen ein Erfolg zu erhoffen ist, und dies auch nur dann, wenn die Behandlung alsbald nach Beginn der Sepsis begonnen werden kann. Geringe Aussichten auf Erfolg haben die Fälle der Scharlachspätinfektionen. In diesen Fällen empfiehlt es sich, 50 ccm Serum wiederholt zu injizieren, jedoch verlaufen diese Fälle meist trotz der Anwendung des Serums letal.

Auf die echte Scharlachnephritis hat das Serum keinen Einfluß, wogegen die Streptokokkennephritis von dem Serum günstig beeinflußt wird.

Bei den sogenannten foudroyanten Scharlachfällen kann das Serum selbstverständlich nur dort von Wirksamkeit sein,

wo es sich tatsächlich um eine Streptokokkeninfektion handelt, während die sogenannten toxischen Fälle, bei welchen ein Bakteriennachweis niemals gelingt, von der Behandlung ausgeschlossen werden müssen.

Fassen wir zum Schluß kurz zusammen, in welchen Fällen das Antistreptokokkenserum „Hoechst" gute Dienste geleistet hat, so müssen wir folgendes anführen: Matthes und Ritter berichteten über gute Resultate bei Scharlach und septischen Infektionen der Kinder. Sehr gute Erfolge bei schwersten Scharlachstreptokokkeninfektionen hat auch Jochmann erzielt. Das Serum hat sich ferner bei Peritonitis septica und schwerem Puerperalfieber gut bewährt; so berichtet Landau über 14 Heilungen unter 15 schweren Puerperalfieberfällen. Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen erscheint es wohl berechtigt, die Anwendung des Antistreptokokkenserums aufs wärmste zu empfehlen und an die Herren Kliniker die Bitte zu richten, dem Studium dieser noch so jungen Serumtherapie der Streptokokkeninfektionen ihre Aufmerksamkeit zuwenden zu wollen.

Literaturauszug über Antistreptokokken-Serum.

Moser, Über die Behandlung des Scharlachs mit einem Scharlachstreptokokkenserum. Berliner klinische Wochenschrift 1902, pag. 993.

Menzer, Über Streptokokkenserum. Berliner klinische Wochenschrift 1902, pag. 1080.

Aronson, Untersuchungen über Streptokokken und Streptokokkenserum. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 42 und 43 und 1903, pag. 15.

Tavel, Experimentelles und Klinisches über polyvalentes Streptokokkenserum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, pag. 950.

Besredka, Le sérum antistreptococcique et son mode d'action. Annales de l'Institut Pasteur 1904, pag. 161.

Marmorek, Le streptocoque et le sérum antistreptococcique. Annales de l'Institut Pasteur 1905, pag. 593.

Ruppel, Über Antistreptokokkenserum. Medizinische Klinik 1905, No. 27 und 28.

Meyer, Der heutige Stand der Streptokokkenserumtherapie. Therapie der Gegenwart 1906, pag. 32.

Schwerin, Vorläufige Mitteilung über Erfolge bei der Behandlung der septischen Perityphlitis mit Streptokokkenserum (Hoechst). Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 46.

Knorr, Der Arzneischatz des Gynäkologen. Die ärztliche Praxis 1906, No. 21 und 22.

Meyer und Ruppel, Über Streptokokken und Antistreptokokkenserum. Medizinische Klinik 1907, No. 40.

Simon, Über Streptokokken. Zentralblatt für Bakteriologie 1907, Heft 6 und 7.

Fromme, Über Puerperalfieber. Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie 1907.

Levy und Hamm, Über kombinierte aktiv-passive Schutzimpfung und Therapie beim Puerperalfieber. Münchener medizinische Wochenschrift 1909, No. 34.

Ritter, Über Antistreptokokkenserum und Streptokokken bei Krankheiten des kindlichen Lebensalters, und die Antitoxinbehandlung dieser Affektionen. Vortrag in der Berliner medizinischen Gesellschaft. Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 11, 12 und 14.

Meyer, Diskussion zu obigem Vortrag. Ebenda.

Peyser, " " " " "

Schlesinger, " " " " "

Landau, " " " " "

Liepmann, " " " " "

Meyer, Die Antistreptokokkensera und ihre klinische Anwendung. Spezial-Artikel in Wolff-Eisners Handbuch der Serumtherapie. München 1909.

Tetanus-Antitoxin

(Tetanusheilserum)
(Antitetanusserum).

Lange Zeit ist die Ätiologie des Tetanus oder Wundstarrkrampfes völlig unaufgeklärt geblieben. Erst nachdem es den Italienern Carle und Ratione gelungen war, die Übertragbarkeit des Tetanus von tetanischen Menschen auf Versuchstiere nachzuweisen, und nachdem diese Versuche durch die Arbeiten von Nicolaier ergänzt und bestätigt worden waren, gewann die Anschauung von der infektiösen Natur des Tetanus allgemeine Anerkennung. Nicolaier beobachtete bei Versuchstieren, bei welchen durch die Verimpfung von Gartenerde tetanische Erscheinungen aufgetreten waren, im Eiter der durch die Verimpfungen entstandenen Abszesse schlanke Stäbchen, welche er für die Erreger des Tetanus ansprach. Bald darauf entdeckte Rosenbach den gleichen Bazillus in der eiternden Frostbeule eines Patienten, von welcher schwere tetanische Erscheinungen ausgegangen waren. Mit dem bazillenhaltigen Eiter vermochte Rosenbach den Tetanus auch auf Versuchstiere zu übertragen. Trotzdem aber wollte die Züchtung der im Eiter befindlichen Stäbchen nicht gelingen. Erst zwei Jahre später, nachdem die klassischen Arbeiten von Louis Pasteur über die Anaërobiose erschienen waren, gelang es dem Japaner Kitasato, welcher damals im hygienischen Institut zu Berlin unter Kochs Leitung arbeitete, durch Anwendung eines speziellen anaëroben Züchtungsverfahrens die schlanken Stäbchen auf festen und flüssigen Nährböden zur üppigsten Entwickelung zu bringen. Durch Tierversuche wurde von Kitasato festgestellt, daß man mit Hilfe dieser Reinkultur den Tetanus bei Tieren künstlich zu erzeugen imstande ist, wodurch die Ätiologie dieser bis dahin so rätselhaften Krankheit zweifellos und einwandfrei festgelegt wurde. Gleichzeitig machte Kitasato eine andere hochbedeutsame Entdeckung. Er fand, daß vollkommen keimfreie Filtrate von Bouillonkulturen der Tetanusbazillen bei Versuchstieren ebenfalls zum

Tode führende tetanische Erscheinungen auszulösen vermochten. Aus der Tatsache, daß das keimfreie Filtrat in derselben Weise zu wirken imstande ist, wie die lebenden Infektionserreger, zog Kitasato den Schluß, daß in den Kulturfiltraten ein lösliches, von den Tetanusbazillen produziertes Toxin enthalten sein müsse. Durch diese Entdeckung Kitasatos gewann man für die Erklärung der Entstehung des Wundstarrkrampfes bei Menschen und Tieren ganz neue Anschauungen. Durch Verletzung der äußeren Haut dringen die Tetanuskeime in Gemeinschaft mit anderen Bakterien, gleichzeitig mit Schmutz, Holzsplittern oder Fremdkörpern beliebiger Art in den Organismus ein. Die Fremdkörper bewirken eine lokale Eiterung, aërobe Bakterien kommen zur reichlichen Entwickelung, absorbieren den Sauerstoff des Gewebes und bereiten hierdurch den Boden vor für die Entwickelung der anaëroben Tetanuserreger. Die Tetanusbazillen produzieren bei ihrer Entwickelung an der Eingangspforte zum Organismus, also streng lokalisiert, ein lösliches Toxin, welches sie in die Blut- und Lymph-Bahn des infizierten Organismus entsenden. Das Toxin ist die direkte und eigentliche Ursache der tetanischen Erscheinungen. Beim Wundstarrkrampf handelt es sich somit um eine Infektionskrankheit, bei welcher die Erreger den Organismus nicht überschwemmen, sondern sich nur an der Eingangspforte zum Organismus ansiedeln und die eigentlichen Krankheitserscheinungen dadurch bewirken, daß sie ein lösliches Toxin absondern. Der Tetanus von Menschen und Tieren muß deshalb als eine typische Intoxikationskrankheit oder Toxikose angesprochen werden.

Durch die Entdeckung des Tetanustoxins wurde für die therapeutische Bekämpfung des Wundstarrkrampfes eine weite Perspektive eröffnet. Behring und Kitasato erkannten alsbald, daß die Bekämpfung des Tetanus auf antitoxischer Grundlage möglich sei. Es gelang ihnen, Tiere mit dem löslichen Tetanustoxin zu immunisieren und den Schutz, welchen sie ihren immunisierten Tieren verliehen hatten, durch das Blutserum dieser Tiere auf andere nicht vorbehandelte Tiere zu übertragen. In dem Blutserum mit Tetanusgift aktiv immunisierter Tiere mußte demzufolge ein Stoff vermutet werden, welcher als Tetanusantitoxin anzusprechen war. Die Versuche an kleinen Tieren wurden alsbald auf große Tiere, und zwar namentlich auf Pferde übertragen, und es gelang, nach Überwindung zahlreicher

Schwierigkeiten, welche namentlich in der ungeheuren Empfindlichkeit des Pferdes gegen das Tetanustoxin ihren Grund hatten, ein in der Praxis verwendbares antitoxisches Tetanusserum herzustellen.

Darstellung. Ebenso wie das Diphtherieserum wird auch das Tetanusserum durch Immunisierung von Pferden gewonnen. Zur Immunisierung dient das durch Filtration von den Keimen befreite Tetanusgift. Die Herstellung des Giftes bedingt insofern einige Schwierigkeiten, als die Tetanusbazillen als obligate Anaërobier nur unter völligem Abschluß des Luftsauerstoffes gezüchtet werden können. Es gelingt dies dadurch, daß man durch die mit Tetanus infizierten Bouillonkolben solange Wasserstoffgas hindurchleitet, bis aller Sauerstoff nachweislich verdrängt ist. Die so präparierten Gefäße werden in geeigneter Weise verschlossen und 2–3 Wochen bei Bruttemperatur gehalten. Nach Ablauf dieser Zeit enthält die Kulturflüssigkeit reichliche Mengen von Tetanusbazillen und Tetanussporen. Im Filtrat dieser Bouillonkulturen ist ein Stoff enthalten, welcher ein für Tiere und Menschen gleich starkes Gift darstellt. Von einer solchen Bouillon genügt in der Regel 1/[illegible] ccm, um eine Maus, und 1/[illegible] ccm, um ein Meerschweinchen unter starken tetanischen Erscheinungen innerhalb von 3—4 Tagen zu töten. Das Gift besitzt, und dadurch dokumentiert es sich als ein richtiges Bakteriengift, eine Inkubationszeit. Die ersten tetanischen Erscheinungen pflegen bei den vergifteten Tieren nicht vor Ablauf von 16—24 Stunden aufzutreten. Für Pferde besitzt ein solches Kulturfiltrat ebenfalls eine ungeheure Giftigkeit. Im Verlaufe der Versuche zur Herstellung wirksamer Tetanussera ist es wiederholt beobachtet worden, daß 1/[illegible] ccm eines solchen Bouillonfiltrates dazu ausreichte, bei Pferden einen zum Tode führenden Tetanus auszulösen. Dabei wirkt das Gift nur von der Blutbahn aus, das heißt nur bei subkutaner oder intravenöser Einverleibung. Per os eingeführt, ist das Toxin vollkommen unwirksam. Es ist selbstverständlich, daß die Behandlung von Pferden mit einem so starken Gifte sehr große Schwierigkeiten darbieten muß, und daß namentlich die Wahl der Anfangsdosis für das Gelingen der ganzen Immunisierung maßgebend ist. Behring hatte anfänglich versucht, das Tetanustoxin zur Anfangsimmunisierung durch Einwirkung von Jodtrichlorid abzuschwächen. Diese Versuche wurden jedoch bald wieder

verlassen, und heutzutage wählt man als Abschwächungsmittel für das Tetanustoxin nur noch die Verdünnung desselben mit physiologischer Kochsalzlösung. Man beginnt die Behandlung gesunder und kräftiger Pferde mit einer Dosis, welche geringer ist als die tödliche Giftmenge für eine Maus von 10 g Körpergewicht, steigert diese Dosis sehr rasch hintereinander und gelangt durch systematisches Vorgehen schließlich dahin, daß die Pferde jedes beliebige Giftquantum, bis zu einem Liter und noch mehr, anstandslos vertragen.

Die Antitoxinbildung resp. die Ausscheidung des Antitoxins in das Blut geht bei den Pferden sehr schwierig vonstatten. Brauchbares Tetanusserum liefern die Pferde meistens erst nach einer Behandlung von vielen Monaten, ja oft sogar erst nach mehreren Behandlungsperioden, von welchen jede mehrere Monate in Anspruch genommen hat. Viele Pferde liefern trotz aller Bemühungen kein brauchbares Serum. Die Gewinnung des Blutserums geschieht in derselben Weise, wie die des Diphtherieheilserums. Auch das Tetanusserum erhält, wenn es in flüssiger Form aufbewahrt werden soll, einen konservierenden Zusatz von 0,5% Karbolsäure.

Die in den Handel kommenden Trockenpräparate des Tetanusantitoxins werden durch Eintrocknen des flüssigen Serums bei niedriger Temperatur im luftverdünnten Raume hergestellt.

Der Antitoxingehalt des Tetanusserums läßt sich, wie wir später besprechen werden, auf das genaueste feststellen.

Die Erfahrung hat gelehrt, daß das Tetanusserum unmittelbar nach seiner Gewinnung aus dem Blute immunisierter Pferde bezüglich seiner antitoxischen Kraft eine rasche Abschwächung erfährt. Diese Abschwächung verlangsamt sich nach Ablauf von ca. 14 Tagen nach der Blutentnahme, dauert aber noch an, bis etwa 2 Monate nach der Entnahme. Diesen Erfahrungen Rechnung tragend, geben wir nur abgelagertes Tetanusserum, welches älter ist als 2—3 Monate, ab.

Man hatte geglaubt, in dem festen Tetanusserum einen wertvollen Ersatz für das flüssige Präparat gefunden zu haben, indem man von der Annahme ausging, daß das feste Serum eine Abschwächung nicht erleiden würde. Diese Hoffnung hat sich nicht erfüllt. Auch das feste Serum erleidet beim Lagern eine Abschwächung seines antitoxischen Wirkungswertes und besitzt überdies noch den Nachteil gegenüber dem flüssigen Präparat, daß es beim längeren Aufbewahren seine

Löslichkeit in Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung oft vollkommen einbüßt, ohne daß es bisher gelingen wollte, für dieses eigentümliche Verhalten eine stichhaltige Erklärung ausfindig zu machen.

Wir sehen uns infolgedessen genötigt, zu betonen, daß das flüssige Präparat dem Trockenserum unter allen Umständen vorzuziehen ist, denn selbst in den Tropen bei Temperaturen über 30° C hat sich das flüssige Tetanusserum als durchaus haltbar und, was seinen Wirkungswert anlangt, als absolut konstant bewährt.

Da aber dem Trockenserum von einigen Kliniken immer noch der Vorzug gegeben wird, und dasselbe in letzter Zeit zur Wundbehandlung eine ausgedehnte Anwendung findet, so geben wir es nur noch in zugeschmolzenen Vakuumröhrchen ab. Durch den Ausschluß des Luftsauerstoffes werden die vorerwähnten Übelstände wenigstens bis zu einem gewissen Grade aufgehoben.

Prüfung. Die Prüfung des Tetanustoxins geschieht nach v. Behrings Vorschlag am besten an weißen Mäusen. Zum Zwecke der Prüfung erhalten weiße Mäuse subkutane Einspritzungen der Toxinlösung. Den Prüfungen wird die Behringsche Tetanus-Toxineinheit zugrunde gelegt. Als Toxineinheit (T. E.) bezeichnet v. Behring diejenige Menge eines Tetanusgiftes, welche 4000000 weiße Mäuse von je 10 g Körpergewicht bei subkutaner Injektion in 4—5 Tagen unter den charakteristischen Erscheinungen des Tetanus tötet, oder von welcher der 4000000ste Teil die tödliche Minimaldosis für 10 g lebend Mäusegewicht repräsentiert. Ein Gift, von welchem 1 ccm diese Eigenschaft besitzt, wird als einfach normal (Tet. Toxin 1*) bezeichnet.

Ganz analog bezeichnet man als Antitoxineinheit diejenige Menge eines Tetanusserums, welche eine Toxineinheit sowohl in vitro wie in vivo zu neutralisieren vermag, und bezeichnet ein Serum, bei welchem diese Antitoxineinheit (A. E.) oder Immunisierungseinheit (I. E.) in 1 ccm enthalten ist, als einfach normal oder als einfach.

Die Prüfung des Antitoxins geschieht im Mischungsversuch, d. h. Toxin und Antitoxin werden im richtigen Mengenverhältnis im Reagenzglase gemischt. Von dieser Mischung werden bestimmte Mengen an Mäuse verimpft. Entspricht die Antitoxinmenge in der Mischung der zugefügten Gift-

menge, so dürfen bei der Maus keinerlei krankhafte Erscheinungen auftreten. Verringert man dagegen den Serumzusatz, oder erhöht den Giftgehalt der Mischung um geringe Mengen, so werden von dem Gemisch tetanische Erscheinungen ausgelöst werden, welche bei genügendem Giftüberschuß den Tod der Versuchstiere herbeiführen.

<u>Staatliche Kontrolle.</u> Das Tetanusserum, welches in der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke zu Hoechst a. M. hergestellt wird, unterliegt der staatlichen Kontrolle. Ebenso wie beim Diphtherieserum zerfällt die Ausübung dieser staatlichen Kontrolle in zwei Teile. Sie besteht erstens aus der Überwachung der Herstellung und der Abfüllung des Serums durch einen staatlichen Kontrollbeamten am Orte der Herstellung, und zweitens aus der Nachprüfung der zur Kontrolle eingesandten Serumproben durch das Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

1. Die Prüfung auf antitoxischen Wert geschieht daselbst nach einer in dem staatlichen Prüfungsinstitut besonders ausgearbeiteten Methode. Nach der Anschauung von Ehrlich ist das Toxin des Tetanus ein viel zu labiler Stoff, um es als Grundlage für die Prüfung des Serums benutzen zu können. Ehrlich basierte infolgedessen die Prüfung des Tetanusserums auf die Benutzung eines Standard- oder Test-Antitoxins, welches im staatlichen Institut nach besonderen Methoden konserviert wird und von dort zu vergleichenden Prüfungen bezogen werden kann. Es befindet sich in evakuierten Röhrchen als Trockenpräparat und ist so dosiert, daß jedes Röhrchen eine Immunisierungseinheit enthält.

2. Auf Keimfreiheit wird das Serum durch Übertragung auf Nährbouillon und durch Verimpfung auf Agar-Agar-Röhrchen in hoher Schicht geprüft. Die Anwesenheit eines einzigen aëroben oder anaëroben Keimes genügt, um die Zulassung des betreffenden Serums zu verweigern.

3. Die Unschädlichkeit des Serums wird dadurch festgestellt, daß dasselbe in Mengen von 0,5 ccm an weiße Mäuse und in Mengen von 10 ccm an Meerschweinchen durch intraperitoneale Injektion verimpft wird. Die Prüfung verfolgt den Zweck, nicht nur die Abwesenheit von Toxinen festzustellen, sondern gleichzeitig zu eruieren, ob das Serum nicht mehr als den gesetzmäßig zulässigen Gehalt an Konservierungsmittel, bei unserem Serum 0,5 % Karbolsäure, enthält. Die

Mäuse dürfen an schwachen Karbolsäurekrämpfen erkranken, müssen aber am Leben bleiben. Ebenso müssen die Meerschweinchen 10 ccm des Serums glatt vertragen.

4. Der Eiweißgehalt des Tetanusserums darf die Norm von 10–12% nicht übersteigen. —

Als Testgift wird ein Tetanustoxin benutzt, dessen Herstellung in folgender Weise geschieht:

Eine Tetanusbouillon wird filtriert, und das Filtrat bis zur Sättigung mit Ammoniumsulfat versetzt. Hierdurch scheidet sich ein Gemisch von Albumosen und Tetanustoxin ab, welches durch Abheben und Trocknen auf Tontellern von der anhaftenden Bouillon befreit wird. Nach dem Trocknen wird dieses Tetanustoxin in Wasser gelöst und von neuem mit Ammoniumsulfat gefällt. Diese zweite Fällung wird ebenfalls getrocknet, genau gewogen und, nachdem man in einer Probe dieses Giftes durch Prüfung an Mäusen den Toxingehalt genau ermittelt hat, in wenig Wasser gelöst. Diese Lösung verteilt man in solcher Menge in Probierröhrchen, daß ein jedes Röhrchen etwa 2 Toxineinheiten enthält. Man bringt die mit Giftlösung beschickten Röhrchen in einen Vakuumexsikkator und läßt die Flüssigkeit vollkommen verdunsten. Hierauf wird jedes Röhrchen evakuiert und zugeschmolzen.

Zur Prüfung eines Serums verfährt man folgendermaßen: In eine Reihe von Probierröhrchen bringt man verschiedene Mengen des Testgiftes, z. B. von einer Lösung, welche in 10 ccm mehr als $^1/_{10}$ Toxineinheit enthält, 1,9; 1,8; 1,7; 1,6; 1,5; 1,4; 1,3; 1,2; 1,1 und 1,0 ccm. Zu jedem dieser Röhrchen fügt man eine entsprechende Menge Test-Antitoxin hinzu. Zu diesem Zwecke löst man den Inhalt eines Röhrchens mit Standardserum in Wasser und füllt zu 100 ccm auf. Je 1 ccm dieser Lösung enthält dann $^1/_{100}$ I. E. Man fügt nun zu jedem der mit Gift beschickten Röhrchen 1 ccm dieser Lösung und füllt mit Wasser jedesmal zu 4 ccm auf. Nachdem die Mischung ca. $^1/_2$ Stunde gestanden hat, spritzt man einer Reihe von weißen Mäusen je 0,4 ccm der Mischung, in welcher Menge also $^1/_{1000}$ Immunisierungseinheit an Antitoxin enthalten ist, subkutan ein.

Ein zu prüfendes Serum, welches beispielsweise nach der Angabe der Fabrik 6 Immunisierungseinheiten in 1 ccm enthalten soll, also als 6fach normal zu bezeichnen wäre, wird im Verhältnis von 1:600 mit Wasser verdünnt. Von dieser Verdünnung werden zu einer zweiten Reihe von Reagenz-

gläsern, welche die gleichen Giftmengen enthalten, wie die erste Reihe von Röhrchen, je 1 ccm hinzugefügt, und jedes Röhrchen mit Wasser auf genau 4 ccm aufgefüllt. Nachdem auch diese Röhrchen ½ Stunde gestanden haben, wird von jedem Röhrchen eine Menge von 0,4 ccm an weiße Mäuse verimpft.

An den folgenden Tagen werden die Mäuse beider Versuchsreihen genau beobachtet. Es wird sorgfältig notiert, bei welchen Mäusen tetanische Erscheinungen auftreten, und wann der Tod der betreffenden Tiere erfolgt. Ist das zu prüfende Serum genau 5 fach, so müssen sich die Mäuse beider Versuchsreihen genau gleich verhalten. Ist das Serum höher, als es der Angabe entspricht, so wird die Versuchsreihe mit dem zu prüfenden Serum zu dessen Gunsten ausfallen, indem weniger Tiere erkranken, und der Tod tetanischer Tiere später erfolgt als bei den Tieren der Standardreihe.

Ist das Serum schwächer als das Standardserum, so wird die Prüfung zu ungunsten des zu prüfenden Serums ausfallen.

Da nun das Gift, wenn es in der beschriebenen Form konserviert wird, eine ziemliche Haltbarkeit besitzt, und man den Gehalt eines jeden Testgiftröhrchens annähernd genau kennt, so läßt sich an einer solchen doppelten Versuchsreihe, auch wenn die beiden Reihen unter sich Verschiedenheiten aufweisen sollten, der Gehalt des zu prüfenden Serums an Antitoxin mit ziemlicher Genauigkeit feststellen. Zur absolut genauen Einstellung eines Serums bedarf es natürlich der Anstellung mehrerer solcher Versuche, wobei das zu prüfende Serum stets in anderen Verdünnungen zur Anwendung gelangt, während die Verdünnung des Standardserums stets konstant bleibt.

Durch Erlaß des Preußischen Ministeriums wurde bestimmt, daß das Tetanus-Serum (Tetanus-Antitoxin) in zwei verschiedenen Stärken zur staatlichen Prüfung zuzulassen ist; erstens ein 4 faches Serum, und zweitens ein Serum, welches mindestens 6 Antitoxineinheiten in 1 ccm enthält.

Das in unserer bakteriologischen Abteilung hergestellte Tetanus-Serum gelangt als Heilmittel und Prophylaktikum unter der Bezeichnung Tetanus-Antitoxin „Hoechst" zur Abgabe.

Anwendung und Dosierung. Je nachdem das Serum zur Heilung bereits bestehenden Wundstarrkrampfes oder aber zur Verhütung des Tetanus angewendet werden soll, benötigt man dasselbe in verschiedener Dosierung. (Siehe auch unter Klinischer.)

Zum Schutze gegen Tetanus dienen 20 Immunisierungseinheiten, welche in 5 ccm eines 4fachen, und in 3 1/3 ccm eines 6fachen Serums enthalten sind.

Für die Heilung bereits bestehenden Tetanus sind bedeutend größere Mengen von Antitoxin erforderlich, und zwar mindestens 100 Immunisierungseinheiten, welche bei einem 4fach normalen Serum in 25 ccm, bei einem 6fachen Serum in 16,7 ccm enthalten sind.

Das Trockenpräparat, unter der Bezeichnung „Tetanus-Antitoxin fest", enthält in der Regel 60 Antitoxineinheiten in 1 g und muß zur Verwendung in der zehnfachen Menge sterilisierten Wassers aufgelöst werden. Die Applikationsweise des Tetanus-Antitoxins ist im allgemeinen die subkutane Injektion, und zwar empfiehlt es sich, die Einspritzung möglichst in der Nähe der Läsionsstelle vorzunehmen, von welcher die tetanische Infektion ausgegangen oder zu befürchten ist.

Auch die Einführung des Serums in den Lumbalraum wird neuerdings von mehreren Seiten als zweckmäßig bezeichnet.

Vor einigen Jahren wurde von Meyer und Ransom empfohlen, bei sog. lokalem Tetanus die Einspritzung des Antitoxins in den der befallenen Extremität zugehörigen Hauptnervenstamm, welcher zum Zwecke der Injektion freigelegt werden muß, zu machen.

Eine lokale Behandlung von verunreinigten Wunden wurde von Calmette für prophylaktische Zwecke empfohlen. Dieselbe besteht darin, daß festes Tetanus-Antitoxin in Pulverform auf die Wunden aufgestreut wird, und die bestreuten Wundflächen in der gewöhnlichen Weise verbunden werden.

Tetanus-Antitoxin „Hoechst"

4fach:	No. I	Fläschchen	zu 5	ccm =	20 A.-E.
	No. II	„	zu 25	ccm =	100 A.-E.
	No. III	„	zu 50	ccm =	200 A.-E.
	No. IV	„	zu 100	ccm =	400 A.-E.
6fach:	No. I D.	„	zu 3 1/3	ccm =	20 A.-E.
	No. II D.	„	zu 16 2/3	ccm =	100 A.-E.

Tetanus-Antitoxin „Hoechst" Trockenpräparat

No. I	Füllung	zu 0,5 g	mit 20 A.-E.
No. II	„	zu 2,5 g	mit 100 A.-E.
No. I D.	„	zu 1/3 g	mit 20 A.-E.
No. II D.	„	zu 1 2/3 g	mit 100 A.-E.

Das feste Serum wird in Vakuum-Ampullen geliefert, welche ein Auflösen des Serums in der Ampulle selbst ermöglichen.

Klinisches.

Schon in den Jahren 1890 und 1892 haben Behring und Kitasato, sowie Tizzoni den Vorschlag gemacht, das „Tetanus-Antitoxin als prophylaktisches Mittel" anzuwenden. Vor allem sollten hierbei Verwundungen Berücksichtigung finden, welche durch Quetschungen entstanden waren, oder welche mit Erde, Stallmist und anderem Material, wodurch erfahrungsgemäß leicht eine Tetanusinfektion verursacht wird, verunreinigt waren. Später hatten auch Roux und Vaillard auf Grund experimenteller Untersuchungen die Anwendung des Tetanus-Antitoxins als Schutzmittel empfohlen.

Die allgemeine Aufmerksamkeit wurde auf die Verwendung des Tetanus-Antitoxins als Schutzmittel gelenkt durch Beobachtungen aus der tierärztlichen Praxis, über welche Nocard im Jahre 1895 ausführlich berichtete. Nocard beobachtete zunächst, daß von 375 durch die Präventivimpfung mit Tetanus-Antitoxin geschützten Tieren keines an Tetanus erkrankte, wiewohl an den Tieren eingreifende Operationen vorgenommen wurden, während andere nicht schutzgeimpfte Tiere derselben Stallungen dem Tetanus zum Opfer gefallen waren. Nocard empfahl deshalb, bei stark gequetschten und mit Erde verunreinigten Wunden, sowie bei Schußverletzungen eine prophylaktische Tetanus-Antitoxinbehandlung vorzunehmen.

Seinem eigenen Vorschlage gemäß hat dann Nocard später selbst solche Versuche in großem Maßstabe angestellt. Bei nicht weniger als 2727 größeren Tieren, und zwar 2395 Pferden, Eseln und Maultieren, 44 Stieren, 82 Widdern und 206 Schweinen spritzte er direkt vor oder sehr bald nach eingreifenden Operationen Tetanus-Antitoxin ein. Keines dieser Tiere ging an Tetanus zugrunde. Innerhalb des gleichen Zeitraumes wurde bei 259 operierten, aber nicht präventiv geimpften Tieren Tetanus beobachtet.

Seit jener Zeit sind ähnliche interessante Beobachtungen aus der tierärztlichen Praxis in großer Zahl zur Kenntnis gelangt. Als Beispiel sei hier erwähnt, daß in der Bakteriologischen Abteilung der Farbwerke, in welche alljährlich ca. 300 Pferde und Maultiere zum Zwecke der Serumgewinnung

eingestellt werden, seit Einführung einer systematischen und regelmäßig durchgeführten Präventivimpfung mit Tetanusserum kein einziger Fall von spontanem Tetanus beobachtet worden ist, obgleich die Tiere durch die fortwährenden Injektionen und Venäsektionen der Gefahr von Tetanusinfektionen dauernd ausgesetzt sind.

Was die Anwendung der Präventivimpfung beim Menschen anlangt, so liegen über diese gleichfalls zahlreiche Erfahrungen vor.

Nach dem Vorschlag Behrings sollte die Schutzimpfung beim Menschen in der subkutanen Einverleibung von 20 Antitoxineinheiten bestehen.

Hinsichtlich der praktischen Durchführung der Schutzimpfung gehen die Ansichten der Autoren in den letzten Jahren ziemlich weit auseinander, auch sind mehrere voneinander abweichende Vorschläge für die Applikationsweise des Antitoxins gemacht worden.

So empfahl Calmette in Lille die Verwendung von trockenem Tetanus-Antitoxin als Streupulver. Calmette hatte beobachtet, daß, wenn er bei Versuchstieren absichtlich erzeugte Wunden mit frischen Tetanussporen infizierte, er den Ausbruch von Tetanus dadurch verhindern konnte, daß er diese Wunden 2 bis 6 Stunden nach erfolgter Infektion mit feingepulvertem, trockenem Tetanus-Antitoxin einstäubte.

Kontrolltiere, deren Wunden nicht mit Serum behandelt waren, gingen an Wundstarrkrampf zugrunde. Calmette zögerte nicht, seine durch das Tierexperiment gewonnenen Erfahrungen auch beim Menschen praktisch zu verwerten. Namentlich veranlaßte er Versuche, den Tetanus neonatorum durch seine neue Methode wirksam zu bekämpfen. Hierbei soll das getrocknete Heilserum als Streupulver auf die offene Nabelwunde der Kinder gebracht werden. Über Erfolge dieser eigenartigen Applikationsweise berichtet Letulle. In der französischen Kolonie Indo-China geht erfahrungsgemäß der fünfte Teil aller neugeborenen Kinder an Tetanus zugrunde. Nach der Einführung der Calmetteschen Präventivmethode sind in der ganzen Kolonie keine Verluste von Kindern an Tetanus mehr zu beklagen gewesen.

Auf die lokale Anwendung des Tetanusserums bei der Behandlung von Wunden, durch welche möglicherweise eine tetanische Infektion erfolgen kann, wird auch in Deutschland seit einiger Zeit größerer Wert gelegt. Es wird z. B. emp-

fohlen, die Wunden mit Gaze, die mit Tetanus-Antitoxin getränkt ist, zu tamponieren. Bockenheimer schlägt vor, Wundverbände anzuwenden, welche mit einer antitoxinhaltigen Salbe bestrichen sind. Diese Salbe wird so hergestellt, daß man auf 100 g Salbenmasse 100 Antitoxineinheiten des flüssigen Serums verwendet. Nach Bockenheimers Ansicht sollte man mit einer solchen Antitoxinsalbe alle tetanusverdächtigen Wunden, wie Schußwunden, Verletzungen mit Holzsplittern, komplizierte Frakturen, Schleifungswunden usw. behandeln, und wäre es hierbei erforderlich, diese Salbenverbände recht häufig zu wechseln, um hierdurch das in der Wunde gebildete Tetanustoxin möglichst vollständig zu binden.

Die prophylaktische Verwendung des Tetanus-Antitoxins hat in den letzten Jahren immer mehr Anhänger gefunden. So berichtet Suter über prophylaktische Maßnahmen und ihre Erfolge an der chirurgischen Abteilung des Kantonkrankenhauses zu Genf. Hier war von Juillard eingeführt worden, sämtlichen Kranken, die mit irgendwelchen offenen Verletzungen in das Spital Aufnahme fanden, gleich beim Eintritt, sofort nach dem Anlegen des ersten Verbandes, eine prophylaktische Seruminjektion zu verabfolgen. Bis zu dem Zeitpunkt, zu welchem Suter seinen Bericht abschloß, waren im ganzen 700 derartige Schutzimpfungen ausgeführt worden. Bei allen diesen Einspritzungen hatten sich niemals unangenehme Nebenerscheinungen eingestellt. In einem einzigen Falle kam es trotz der Präventivimpfung zum Ausbruch eines Tetanus. In diesem Falle aber verlief die Krankheit in einer eigentümlichen, milden, abortiven Form. Mit Ausnahme dieses Falles wurde kein Mißerfolg der Schutzimpfung beobachtet; dagegen trat bei 2 Kranken, die irrtümlicherweise keine Einspritzung von Tetanus-Antitoxin bei ihrer Aufnahme in die Klinik erhalten hatten, tödlich verlaufender Tetanus ein. Im Anschluß an seinen Bericht macht Suter darauf aufmerksam, daß man nur bei per primam intentionem heilenden Wunden sich mit der ersten, gleich bei der Aufnahme des Kranken vorgenommenen Seruminjektion begnügen soll, handelt es sich dagegen um schwer heilende und namentlich um eiternde Wunden, so muß die Einspritzung wiederholt werden. Die Dauer des Impfschutzes bei einer einmaligen Einspritzung überschreitet kaum 2½ bis 3 Wochen.

Ein weiterer begeisterter Anhänger der prophylaktischen Anwendung des Tetanusserums ist Lotheissen. Auch er emp-

fiehlt die Anwendung der Schutzimpfung namentlich bei Verletzungen, die durch Straßenschmutz verunreinigt sind. Ferner aber auch bei Stich- und Schnittverletzungen mit unreinen Instrumenten, bei Schußverletzungen durch Pfröpfe von Platzpatronen usw. Im Falle es zur Eiterung oder gar zu hohem Fieber bei den verletzten und schutzgeimpften Personen kommt, soll man nach der Ansicht Lotheissens bereits nach einer Woche nochmals injizieren. Er ist übrigens der Ansicht, daß man, wenn wirklich eine Infektion der Wunden mit Tetanus vorliegt, mit einer Injektion von 10 Immunisierungseinheiten den Verletzten keinen genügenden Impfschutz gewähren kann. Er schlägt deshalb vor, für jede Schutzimpfung die Menge von 100 Antitoxineinheiten zu verwenden, und glaubt hierzu um so berechtigter zu sein, als das Tetanusserum nach seinen Erfahrungen weit geringfügigere Störungen hervorzurufen pflegt, als solche beispielsweise beim Diphtherieserum beobachtet werden. Auf alle Fälle sind die Begleiterscheinungen einer Seruminjektion niemals so groß, daß man deshalb auf eine Schutzimpfung verzichten darf, in Fällen, wo halbwegs die Indikation dafür vorliegt.

Für die prophylaktische Anwendung des Tetanus-Antitoxins war der 35. Kongreß der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie, welcher im April des Jahres 1906 zu Berlin tagte, von großer Bedeutung. Zunächst berichtete Pochhammer über seine Erfahrungen mit der Schutzimpfung und führte aus, daß man sich nicht mit einer einzigen Impfung begnügen dürfe; überdies sei die sogenannte Schutzdosis des Tetanus-Antitoxins entweder zu gering oder sie reiche doch nicht für alle Virulenzgrade der tetanischen Infektion aus. Bei verdächtigen Wunden müsse die Schutzimpfung nach 10 bis 14 Tagen wiederholt werden und zwar ganz besonders in solchen Fällen, bei welchen sich Vorboten eines ausbrechenden Starrkrampfes, wie lokale Zuckungen, Spannungs- und Steifigkeitsgefühle in der verletzten Extremität bemerkbar machten. Diese lokalen Vorboten werden im allgemeinen noch viel zu wenig beachtet, obwohl sie gerade für eine wirksame Anwendung der Serumtherapie von der größten Wichtigkeit sind. Sie gehen fast stets dem Ausbruch der Allgemeinerscheinungen des Starrkrampfes, dem Trismus und dem Opisthotonus, voraus. Bei ihrem Auftreten wird es sich empfehlen, sogleich mit der Injektion von Heildosen zu beginnen. Prophylaktische Impfungen sollen vorgenommen werden bei allen

Wunden am Fuß, und zwar namentlich bei solchen, die mit Gartenerde in Berührung gekommen, und in welche Fremdkörper eingedrungen sind. Als Fremdkörper kommt vor allem in Betracht das Holz, das bekanntlich sehr häufig der Träger von Tetanussporen ist. Ferner sind Schußverletzungen zu beachten, schon wegen des Nachweises der Tetanussporen in den Pfropfen der Patronen.

Den Ausführungen Pochhammers pflichtete namentlich Kocher bei, indem er ungefähr folgendes ausführte: „Ich würde es einem Arzte sehr übelnehmen und es ihm zum Vorwurf machen, wenn er bei einem Verwandten von mir, der eine mit Straßenerde beschmutzte Wunde hätte, nicht die prophylaktische Injektion machen würde. Was wir uns aber bei unseren Verwandten zum Vorwurf machen würden, haben wir uns auch bei jedem anderen Patienten zum Vorwurf zu machen. Ich betrachte diejenigen Fälle für ganz besonders beweisend, in welchen es trotz der prophylaktischen Injektion doch zum Tetanus kommt. Ich mache die prophylaktische Injektion immer, wenn ich Wunden habe, die mit Erde, Straßenkot usw. verunreinigt sind, und tue dies um so eher, als die Injektionen des Tetanus-Antitoxins als solche ganz ungefährlich sind. Man muß selbstverständlich ein garantiertes, einwandfreies Serum haben, das keine Bazillen enthält."

Ein äußerst interessanter Bericht über prophylaktische Impfungen mit Tetanus-Antitoxin liegt aus der Chirurgischen Abteilung des Berliner Krankenhauses Bethanien vor. Dieser Bericht rührt von de Ahna her. In Bethanien wurde die Immunisierung mit Tetanus-Antitoxin vor ca. $3^1/_2$ Jahren eingeführt. Seit dieser Zeit sind etwa 70 bis 80 Kranke der Schutzimpfung unterworfen worden. Es wurde stets das Tetanus-Antitoxin „Hoechst" angewandt. Eine schädliche Wirkung des Serums wurde niemals konstatiert, mit Ausnahme eines Falles, bei dem sich an der Injektionsstelle unter Temperaturanstieg ein leichtes Erythem ausbildete. de Ahna sieht sich durch diese Erfolge zu der Anschauung berechtigt, daß die prophylaktische Anwendung des Tetanus-Antitoxins eine ganz harmlose Maßnahme ist, und daß kein Grund vorliegt, sie aus Sorge vor einer schädlichen Nachwirkung zu unterlassen. Bei keinem der Schutzgeimpften trat Tetanus auf. Dagegen erkrankte ein Patient mit einer großen, mit Straßenschmutz verunreinigten Rißwunde an der Hand, der irrtümlicherweise keine Schutzimpfung erhalten hatte, 4 Tage

nach seiner Aufnahme in das Krankenhaus an Tetanus, konnte aber durch sofortige energische Serumtherapie gerettet werden.

Was nun die Erfolge der Schutzimpfung gegen den Tetanus anlangt, so geht aus den ungemein zahlreichen Berichten der letzten Jahre, von denen wir hier nur einige anführen konnten, soviel mit Sicherheit hervor, daß die Impfungen in keinem Falle schädliche Nachwirkungen irgendwelcher Art zur Folge gehabt haben. Was den Nutzen der Impfung anbetrifft, so sind die Resultate im allgemeinen sehr günstig. Freilich darf hierbei nicht übersehen werden, daß es auch Fälle gibt, bei welchen die Schutzimpfung versagt. Aber nicht nur Suter, sondern auch eine Reihe von anderen Autoren heben ausdrücklich hervor, daß in allen Fällen, in welchen es trotz der Schutzimpfung zum Ausbruch des Tetanus gekommen ist, der Verlauf der Krankheit ein äußerst milder und abgeschwächter war. Man muß natürlich hierbei von solchen Fällen absehen, bei welchen der Tetanus bereits ganz kurze Zeit nach erfolgter Schutzimpfung, und zwar gleich mit erschreckend schweren Symptomen einsetzte, denn in diesen Fällen war die Infektion, als die Schutzimpfung vorgenommen wurde, jedenfalls bereits sehr weit vorgeschritten. Suter ist allerdings der Ansicht, daß in solchen Fällen eine größere Serumdosis den Ausbruch des Tetanus vielleicht auch noch hätte verhindern können.

Um die Resultate der prophylaktischen Serumtherapie zu verbessern, verlangt Suter überhaupt eine viel energischere Durchführung der prophylaktischen Maßnahmen. Bei allen denjenigen Wunden, bei welchen eine prophylaktische Serumbehandlung besonders angezeigt ist, sollte die Prophylaxe nicht nur in einer subkutanen Injektion von 20 Immunisierungseinheiten bestehen, sondern diese Einspritzung sollte mehrmals wiederholt werden. Außerdem müßte an die Verwendung von flüssigem Serum zur lokalen Behandlung, vielleicht von serumdurchtränkten Gazetampons gedacht werden.

Hierbei ist auch an die von Bockenheimer in Vorschlag gebrachte Behandlung mit einer Tetanus-Antitoxinsalbe zu erinnern.

Bevor wir über die Resultate berichten, welche das „Tetanus-Antitoxin als Heilmittel" bisher gezeitigt hat, wird es nötig sein, einige Tierversuche anzuführen, aus welchen die Grenzen der Leistungsfähigkeit des Serums bei bereits

bestehendem Tetanus zu ersehen sind, und welche überdies wichtige Schlüsse darüber zulassen, in welchen Mengen das Serum zu Heilzwecken verwendet werden muß.

Die ersten Heilversuche an tetanischen Tieren mit spezifischem Tetanus-Antitoxin rühren von Kitasato her. Derselbe infizierte Mäuse mit Tetanussporen, welche er mit Hilfe von Holzsplittern unter die Haut der Mäuse brachte. Die Beeinflussung der Infektion gelang nur durch verhältnismäßig große Mengen von Tetanusserum. Schon in dieser ersten Arbeit macht Kitasato darauf aufmerksam, wieviel ungünstiger die Verhältnisse für die Heilung, als für die Verhütung dieser Krankheit liegen.

Behring und Knorr teilten bald darauf ähnliche Versuche mit, wobei sie allerdings an Stelle der Tetanussporen, Tetanusgift verwandten. Bei diesen Versuchen stellten sie fest, daß, wenn die Einspritzung des Tetanus-Antitoxins zwei Stunden vor der Vergiftung erfolgt, es ziemlich gleichgültig ist, welche Giftmengen in den Körper dringen. Für die hundertfach tödliche Giftdosis, ist eben ungefähr 100 mal mehr Antitoxin nötig, als für die einfache tödliche Giftdosis. Ganz anders verhält es sich, wenn das Antitoxin nach der Vergiftung zur Anwendung kommt. Handelt es sich nur um eine tödliche Giftdosis für das betreffende Tier, so erhöht sich der Antitoxinbedarf mit der Zeit, die seit der Gifteinspritzung verflossen ist, ganz allmählich, und noch ziemlich lange nach Ausbruch der tetanischen Erscheinung ist das Tier vom Tode zu retten. Stellt aber die in den Körper gedrungene Giftmenge ein Mehrfaches der tödlichen Minimaldosis dar, also z. B. wieder die hundertfache tödliche Dosis, so ist schon eine Viertelstunde nach der Gifteinspritzung nicht mehr bloß das Hundertfache der Antitoxinmenge nötig, um das Leben des Tieres zu retten, sondern schon das Zehntausendfache. Wartet man aber etwas länger mit der Antitoxinbehandlung, so ist lange vor dem Ausbruch der tetanischen Erscheinungen eine Rettung des Tieres nicht mehr möglich.

Ebenso bewiesen die Versuche von Dönitz an Kaninchen, daß bei schwerer Tetanusvergiftung mit der 12fachen tödlichen Giftdosis die zum Schutze gegen den Ausbruch des Tetanus nötige Serummenge in auffallend rascher Weise mit der Zeit wächst. Während 4 Minuten nach der Gifteinverleibung ein mäßiger Überschuß des Antitoxins ausreicht, ist nach 8 Minuten schon die 6fache Menge, nach 16 Minuten die zwölf-

fache und nach einer Stunde die 24fache Menge nötig. Nach 4 bis 6 Stunden vermag die 600fache Antitoxinmenge noch einzelne Tiere am Leben zu erhalten, nach 6 Stunden jedoch versagt auch diese. Offenbar findet eine Bindung des Toxins an die Zellen des vergifteten Organismus statt; eine Bindung, welche von Minute zu Minute eine immer festere wird. Die Wirkung des Antitoxins nach Verlauf von längerer Zeit kann man sich nach Dönitz nur durch Massenwirkung erklären, indem das Antitoxin zum Toxin eine so große Avidität besitzt, daß es lockere Verbindungen desselben zu sprengen vermag. Dieses kann aber nur dann geschehen, wenn das Antitoxin in reichlichem Überschuß vertreten ist. Aus diesen Versuchen, welche in der Folgezeit zahlreiche Bestätigungen gefunden haben, geht soviel mit Sicherheit hervor, daß das Tetanus-Antitoxin das Gift auch dann noch den Körperzellen zu entziehen vermag, wenn bereits eine Bindung zwischen dem Toxin und den Haptinen der Zelle besteht. Hierdurch dokumentiert sich das Tetanus-Antitoxin als echtes Heilmittel. Für seine Anwendung in der Praxis aber geht aus den Versuchen soviel mit Sicherheit hervor, daß das Serum nur dann seine volle Wirksamkeit entfalten kann, wenn es in großem Überschuß zur Anwendung kommt, und wenn seine Applikationsweise so gewählt wird, daß es dem Orte, an welchem die Bindung zwischen Zelle und Toxin eintritt, möglichst nahe gebracht wird.

Während nach dem Vorschlage Behrings das Tetanus-Antitoxin anfänglich nur subkutan zur Anwendung gekommen ist, haben die zahlreichen Fehlschläge und Mißerfolge der serumtherapeutischen Behandlung des Tetanus dazu Veranlassung gegeben, daß eine Reihe von anderen Applikationsmethoden neben der subkutanen Injektion in den letzten Jahren Eingang in die Praxis gefunden haben.

Zunächst wurde die intravenöse Injektion des Tetanus-Antitoxins wiederholt angewandt. Nachdem aber von seiten Behrings darauf hingewiesen wurde, daß die intravenöse Einverleibung von schädlichen Nebenwirkungen begleitet sein kann, und nachdem Ransom gezeigt hatte, daß in der intravenösen Einverleibung des Tetanus-Antitoxins kein Vorteil liegen könne, da das Tetanustoxin aus dem subkutanen Gewebe zunächst in die Lymphgefäße gelangt, hat man diese Applikationsweise des Serums ziemlich allgemein wieder verlassen.

Auf Vorschlag von Roux und Borrel wurde später die intrazerebrale Injektion des Tetanus-Antitoxins eingeführt, und zwar geschah dies auf Grund von zahlreichen Tierversuchen, welche die Überlegenheit der intrazerebralen Einspritzung des Tetanus-Antitoxins, gegenüber den bisher üblichen Applikationsmethoden einwandfrei bewiesen hatten.

Diese Methode hat auch in die menschliche Therapie Eingang gefunden, jedoch wurde sie in letzter Zeit durch eine andere Applikationsweise verdrängt, welche mehr Aussicht auf Erfolg darbietet. Es ist dies die von Leyden und Schulze fast gleichzeitig in die Praxis eingeführte Duralinfusion. Auch diese Methode entbehrt nicht der experimentellen Begründung. Zwar war es Blumenthal und Jacob nicht gelungen, durch Duralinfusionen von Tetanus-Antitoxin tetanische Ziegen zu heilen, jedoch lehrten die Versuche von Sicard, daß die Mißerfolge dieser Autoren auf die bei den Ziegen bestehenden ungünstigen anatomischen Verhältnisse zurückzuführen waren. Sicard experimentierte an Hunden und konnte an diesen Tieren die große Überlegenheit der Duralinfusion gegenüber der subkutanen Einverleibung des Tetanus-Antitoxins überzeugend nachweisen.

Von Leyden sprach sich zuerst für die Wichtigkeit der Einführung subduraler Einspritzungen in die Therapie aus. Er sagt, er verstehe nicht, warum Roux und Borrel gerade auf die Hirnsubstanz bei Einverleibung des Antitoxins so außerordentliches Gewicht legen, denn auf Grund von Versuchen und Theorien wissen wir doch, daß der Hauptangriffspunkt des Toxins nicht das Gehirn, sondern das Rückenmark und die Medulla oblongata bilden. Die Veränderungen wurden doch fast stets auf die motorischen Ganglienzellen des Vorderhorns bezogen.

Was die praktische Ausführung einer Duralinfusion anlangt, so wird dieselbe ganz analog der Quinckeschen Lumbalpunktion vorgenommen:

Man sticht zwischen dem dritten und vierten Lendenwirbel mit einer ca. 4 cm langen Kanüle ein, welche auf die Spritze, die man verwenden will, genau paßt. Dann läßt man aus der Kanüle 10 bis 20 ccm Spinalflüssigkeit ausfließen, d. h. genau soviel, wie man später Serum einzuspritzen gedenkt. Man setzt dann die gefüllte Spritze auf die Kanüle und spritzt sehr langsam, etwa in einer Minute 2 ccm Tetanus-Antitoxin ein. Im ganzen kann man 20 ccm bei Erwachsenen, und

10 ccm bei Kindern injizieren. Da das Einstechen, und die Infusion selbst, wegen der eintretenden Zuckungen oft Schwierigkeiten machen, und zwar besonders bei bestehendem Opisthotonus, so gibt man vorher reichlich Chloral und Morphium, oder nimmt die Operation in leichter Chloroformnarkose vor.

Erwähnt sei fernerhin eine andere Applikationsmethode, welche Küster in Marburg in die Praxis einführte. Die Methode stützt sich auf die experimentellen Studien von Hans Meyer und Ransom, welche den Nachweis erbracht hatten, daß das Tetanustoxin von den peripheren Nerven aufgenommen und von diesen zu den Zentralorganen geleitet wird. Fernerhin hatten diese beiden Autoren nachgewiesen, daß man durch Antitoxin-Einspritzung in die Nervensubstanz dem Tetanusgift gewissermaßen den Weg zum Rückenmark verlegen kann.

Küster beobachtete mehrere Fälle von Heilung des lokalen, sich nur auf eine Extremität beschränkenden Tetanus durch intraneurale Einspritzung von Tetanusantitoxin. Zur Vornahme einer solchen Injektion ist es notwendig, den Hauptnervenstamm der befallenen Extremität durch einen Einschnitt freizulegen. Man sticht dann mit Hilfe einer feinen Hohlnadel in den Nerven ein und injiziert in schräger zentripetaler Richtung geringe Mengen des Antitoxins. Nach Küster ist es zweckmäßig, noch an einer zweiten mehr zentripetal gelegenen Stelle desselben Nerven die Einspritzung zu wiederholen. Da man bei dieser Applikationsweise dem Organismus nur sehr wenig Antitoxin beibringen kann, so muß stets gleichzeitig die subkutane Injektion größerer Serumdosen vorgenommen werden.

Was die Aussichten der Heilung durch das Tetanus-Antitoxin anbetrifft, so ist zunächst von allen Autoren übereinstimmend darauf hingewiesen worden, daß die Prognose einer Tetanuserkrankung im wesentlichen davon abhängt, wie lange das Inkubationsstadium dauert, und wie schnell sich das ganze Krankheitsbild entwickelt. Je kürzer die Zeit zwischen der Verletzung, d. h. der Infektion und dem Ausbruch des Tetanus ist, um so ungünstiger sind die Aussichten auf Genesung. Die Statistik hat bisher ergeben, daß bei einer Inkubationszeit von 1 bis 10 Tagen die Prognose eine so schlechte ist, daß fast alle Kranken sterben. Bei längerer Inkubationszeit sind die Aussichten der Heilung günstiger. Trotzdem hat Rose aus 716 Fällen die Sterblichkeit beim Tetanus auf 88% berechnet.

Es entsteht nun die Frage, ob diese außerordentlich hohe Mortalität durch die Anwendung der Serumtherapie in günstiger Weise beeinflußt werden kann.

Wenn man die außerordentlich zahlreiche Literatur der letzten Jahre überblickt, so muß man hieraus den Eindruck gewinnen, daß die Therapie des Tetanus mehrere Perioden erlebt hat.

Die erste Periode ist diejenige, in welcher unter dem Einfluß der ersten Behringschen Veröffentlichung das Serum durch subkutane Injektionen in der verhältnismäßig geringen Menge von 100 Antitoxineinheiten zur Anwendung gekommen ist.

Die Berichte aus jener Zeit sind sehr ungünstig. Die meisten Autoren gelangen zu der Ansicht, daß es nicht möglich ist, den Verlauf eines bereits ausgebrochenen Tetanus durch Seruminjektionen aufzuhalten.

Eine kleine Besserung dieser Verhältnisse schien dadurch hervorgerufen zu sein, daß man zur Einspritzung weit größerer Mengen überging und, teilweise wenigstens, an Stelle der subkutanen die intravenöse Injektion wählte.

Zweifellos durchschlagende Erfolge aber wurden erst erzielt, nachdem die Duralinfusion des Serums eingeführt wurde, und ganz besonders, nachdem diese Methode durch gleichzeitige subkutane Seruminjektion und energische Lokalbehandlung unterstützt wurde.

Schon vor einigen Jahren berichtete Neugebauer über 3 Fälle, bei welchen er eine ungemein energische Behandlung mit Duralinfusionen vorgenommen hatte. Er injizierte beispielsweise einem tetanischen Knaben nicht weniger als 1100 Antitoxineinheiten in 50 einzelnen duralen Injektionen. Der Knabe genas.

Von Interesse ist ein Bericht von Elsässer aus dem Jahre 1903, welcher folgende Beschreibung der in der Berner Universitätsklinik geübten, von Kocher eingeführten Behandlungsmethode des Tetanus enthält.

1. Möglichst frühzeitige, energische Wundbehandlung unter Zuhilfenahme von Jodtinktur und Karbolsäure, event. Thermokauter.

2. Sofort, ohne Zeit zu verlieren, subkutane oder intravenöse Seruminjektion, sodann intradurale Injektion bei besonders dringenden Fällen.

3. Ausgiebige Darreichung von Narkotizis, um die Gefahr der Anfälle zu beseitigen.

4. Subkutane Kochsalzinfusionen behufs Flüssigkeitszufuhr in allen Fällen, namentlich bei solchen, wo der Schluckakt Reflexkrämpfe auslöst.

5. Ernährung durch Nährklystiere, event. nach Leube subkutane Ölinjektionen zu 100 bis 200 ccm.

6. Isolierung des Kranken in ein ruhiges Zimmer, um alle äußeren Reize fernzuhalten.

Eine sehr umfassende Arbeit über den modernen Standpunkt in der Tetanustherapie verdanken wir Suter. Sie stammt aus der Innsbrucker chirurgischen Klinik, in welcher innerhalb kurzer Zeit 3 Tetanuskranke mittels dreifach kombinierter Applikation des Tetanusantitoxins (lokal, subkutan und subdural) behandelt und alle drei geheilt wurden.

M. Hofmann berichtet über 30 Fälle von Tetanus. 13 der Patienten wurden ausschließlich mit subkutanen Seruminjektionen behandelt: 17 = 53,8% starben. Von 16 mit Duralinfusionen behandelten Kranken, unter denen sich schwerste Tetanusfälle befanden, sind nur 2 gestorben, was einer Mortalität von 12,5% entspricht.

Hofmann teilt übrigens auch das in der Grazer Klinik übliche Behandlungsverfahren von Tetanusfällen mit. Man fahndet zunächst bei den Tetanuskranken nach der Infektionsstelle. Verdächtige Wunden und Narben werden exzidiert, gründlich desinfiziert und offen behandelt. Finger, Zehen, erfrorene Gliedmaßen werden gewöhnlich amputiert, doch sonst wird im allgemeinen konservativ verfahren. Nach einer Morphiuminjektion wird sofort eine Lumbalpunktion ausgeführt, der Liquor cerebrospinalis in größerer Menge abgelassen und 20 ccm, bei Kindern event. 10 ccm flüssiges Tetanus-Antitoxin „Hoechst" in den Duralsack langsam injiziert. Gleichzeitig erhält der Kranke subkutan Serum, und zwar womöglich in unmittelbarer Nähe der Verletzungsstelle oder sogar intraneural. An den folgenden Tagen werden die subkutanen Injektionen wiederholt, alle 2 bis 3 Tage bis zum Eintritt einer manifesten Besserung auch die Duralinfusionen. Jeder Tetanuskranke kommt womöglich in ein ruhiges, dunkles Zimmer, erhält subkutan Morphium und im Klysma Chloralhydrat.

Es liegt noch eine ganze Reihe von Mitteilungen vor, welche von einzelnen Tetanusfällen berichten, in welchen die Anwendung großer Mengen von Tetanus-Antitoxin bei kombinierter, d. h. sowohl lokaler und subkutaner, als auch subduraler und event. sogar intraneuraler Applikationsweise, zu

günstigen Resultaten geführt hat. Wir sind also tatsächlich dazu berechtigt, einen wesentlichen Fortschritt auf dem Gebiete der spezifischen Serumtherapie des Tetanus in der Einführung dieser energischen und zielbewußten Behandlungsmethode zu erblicken, und es ist zu hoffen, daß, wenn die Überzeugung von der Unschädlichkeit und der Leistungsfähigkeit dieser Methode erst in alle ärztlichen Kreise eingedrungen sein wird, die Mortalität beim Tetanus eine bedeutende Verminderung erfährt, und dieser furchtbaren Krankheit der Schrecken genommen wird. Niemals aber sollte man vergessen, daß Vorbeugen leichter ist als Heilen, und daß die ausgedehnte Anwendung einer zielbewußten Prophylaxe des Tetanus mit Hilfe des spezifischen Antitoxins die beste und zuverlässigste Gewähr für die numerische Einschränkung der Tetanusfälle darbietet.

Literaturauszug über Tetanus-Antitoxin.

Carle e Rattone, Giornale della R. Accademia di Medicina di Torino 1884.

Nicolaier, Beiträge zur Ätiologie des Wundstarrkrampfes. Inaugural-Dissertation, Göttingen 1885 und Virchows Archiv, Band 128.

Rosenbach, Archiv für Chirurgie, Bd. 84.

Kitasato, Deutsche medizinische Wochenschrift 1889, No. 31 und Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1889, Band 7, 10 und 12.

Behring und Kitasato, Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, No. 49.

Behring und Knorr, Zeitschrift für Hygiene 1893, Bd. 13.

Behring, Infektion und Desinfektion. Leipzig 1894.

Knorr, Experimentelle Untersuchungen über die Heilungsmöglichkeit des Tetanus durch Tetanus-Heilserum. Habilitationsschrift, Marburg 1895.

Knorr, Fortschritte der Medizin 1897, No. 17.

Knorr, Das Tetanusgift und seine Beziehungen zum tierischen Organismus; eine experimentelle Studie über Krankheit und Heilung. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 11 und 12.

Behring, Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, No. 5.

Roux et Borrel, Tétanos et antitoxine. Le Bulletin Médical 1898 No. 32 and Tétanos cérébral et immunité contre le tétanos. Annales de l'Institut Pasteur 1898, pag. 225.

Behring, Fortschritte der Medizin 1899, No. 21.

Behring, Allgemeine Therapie der Infektionskrankheiten. Wien 1899.

Engelien, Ein mit Tetanus-Antitoxin geheilter Fall von Tetanus traumaticus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1899, No. 5.

Dörner, Ein Fall von Tetanus, behandelt mit Behringschem Antitoxin. Wiener klinische Rundschau 1899, No. 41.

Behring, Die Wertbestimmung des Tetanus-Antitoxins. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 2.

Behring, Experimentelle und statistische Beweismittel für therapeutische Leistungen. Therapie der Gegenwart 1900, Märzheft.

Möllers, Beitrag zur Frage über den Wert des Tetanus-Antitoxins. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 47.

Dehler, Beitrag zur Behandlung des Tetanus traumaticus. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 36.

Mackey, Three cases of traumatic tetanus recovering under antitoxin. The Lancet 1901, November 9.

Herhold, Vier Fälle von Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 29.

v. Leyden, Über die Antitoxinbehandlung des Tetanus und die Duralinfusion. Therapie der Gegenwart. 1901, Heft 8.

v. Leyden, Ein geheilter Fall von Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 29.

Wynter, A case of tetanus, treated with antitetanic serum. The New York Medical Journal 1902, No 22.

Zupnik, Über den Angriffspunkt des Tetanusgiftes. Wiener klinische Wochenschrift 1902, No. 4.

Maczkowski, Zur Serumbehandlung des Tetanus. Zentralblatt für Chirurgie 1902, pag. 37.

Ullrich, Neun Fälle von Tetanus; ein Beitrag zur Antitoxinbehandlung dieser Krankheit. Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie 1902, Band 10, No 1. und 2.

Vallas, Traitement du tétanos. Gazette des Hôpitaux 1902, No. 128.

Jaenicke, Ein Fall von Tetanusheilung durch Seruminjektion. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902, No. 12.

Votteler, Ein weiterer mit Serum behandelter Fall von Tetanus. Württembergisches Korrespondenzblatt 1902, No. 52.

Osterloh, Tetanus im Wochenbett. Münchener medizinische Wochenschrift 1902, No. 26.

Neumann, Der Kopftetanus. Zentralblatt für die Grenzgebiete der Medizin und Chirurgie 1902, Bd. 5, No. 13.

Kapper, Ein erfolgreicher Fall von Serumbehandlung bei Tetanus. Wiener medizinische Wochenschrift 1903, No. 9 und 10.

Wolf, Ein Fall von Tetanus traumaticus. Allgemeine medizinische Zentral-Zeitung 1903, No. 1.

v. Schuckmann, Zur Frage der Antitoxinbehandlung bei Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 10.

Gerber, Ein Fall von Tetanus, erfolgreich mit Behrings Antitoxin behandelt. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 26.

Holub, Zur Antitoxinbehandlung des Tetanus. Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 31.

Wagner, Neuere Arbeiten über den Tetanus. Klinisches Jahrbuch 1903, Bd. 272, pag. 229.

Pfeiffer, Beitrag zur Therapie und Klinik des Tetanus. Zeitschrift für Heilkunde 1903, No. 2.

Fratscher, Zur Behandlung des Tetanus traumaticus mit Behrings Tetanusantitoxin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1903, No. 10.

Mallery, Report of a case of tetanus, treated with anti-tetanic-serum. Albany Medical Annual, June 1903.

Luckett, The rational treatment of tetanus. Medical News 1903, 18. April.

Wurdack, Über einen Fall von Tetanus puerperalis. Prager medizinische Wochenschrift 9. Oktober 1903.

Holsp, Ein Fall von Kopftetanus mit Hypoglossusparese, geheilt nach Duralinfusion von Behringschem Antitoxin. Wiener klinische Wochenschrift 1903, No. 17.

Elsässer, Beiträge zur Kenntnis des Tetanus traumaticus. Deutsche Zeitschrift für Chirurgie 1903, pag. 236.

Meyer und Ransom, Untersuchungen über den Tetanus. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie 1903, Band 49, pag. 369.

Apert et Lhermite, Injections épidurales de sérum antitétanique. Société Médicale des Hôpitaux, 6 mai 1904.

Rollin, Sur le traitement du tétanos par les injections intrarachidiennes de sérum antitétanique. Le Bulletin Médical 1904, No. 17.

Varkonyi, Beiträge zum Erfolge der antitoxischen Behandlung des Tetanus. Ref.: Ungarische medizinische Presse 1904, No. 25.

Weiss, Über den Wert der Serumtherapie bei Tetanus mit spezieller Berücksichtigung der Duralinfusion. Inaugural-Dissertation. München 1904. (Verlag Max Staedke).

Letulle, La prophylaxie du tétanos. Journal d'Accouchements 1905, No. 13.

Neugebauer, Ein Beitrag zur Behandlung des Wundstarrkrampfes mit „Duralinfusion". Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 18.

Küster, Ein Fall von örtlicher Anwendung des Tetanus-Antitoxins (Heilung). Versammlung der deutschen Gesellschaft für Chirurgie, Berlin 1905.

Widenmann, Tetanus. „Bibliothek v. Coler" 1905, Bd. X.

Kentzler, Über drei mit Serum behandelte Fälle von Tetanus traumaticus. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 38.

Urban, Beitrag zur Frage der Antitoxinbehandlung des Tetanus. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 8.

Küster, Über die Antitoxinbehandlung des Tetanus, zumal mit intraneuralen Injektionen. Therapie der Gegenwart 1907, pag. 49.

Glänzel, Über einen Fall von geheiltem, schweren allgemeinen Tetanus. Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 5.

Tilmann, Zur Behandlung des Tetanus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 14.

Federschmidt, Ein Fall von Tetanus traumaticus, behandelt mit Tetanus-Antitoxin „Hoechst". Münchener medizinische Wochenschrift 1907, No. 23.

Elbogen, Über die Notwendigkeit prophylaktischer Injektionen von Tetanusantitoxin bei Verwundungen durch Exerzierschüsse. Der Militärarzt 1907, 5—6.

de Ahna, Beitrag zur Frage der prophylaktischen Serumtherapie des Tetanus. Medizinische Klinik 1907, No. 47.

Mandry, Beitrag zur Serumtherapie des traumatischen Tetanus. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1907, No. 3.

Müller, Neuere Arbeiten über Prophylaxe und Therapie des Tetanus. Medizinische Klinik 1908, No. 2.

Labbé, La sérothérapie préventive du tétanos. La Presse Médicale 1908, No. 53.

Zacharias, Zwei mit Antitoxin „Hoechst" behandelte Fälle von Tetanus nach gynäkologischen Operationen. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 5.

Hofmann, Über die Serumbehandlung bei Tetanus. Beiträge zur klinischen Chirurgie 1908, Bd. 55, Heft 3.

Massini, Über Tetanus. Medizinische Klinik 1908, No. 14.

Behring, Tetanus. Spezialartikel in Eulenburgs Real-Enzyklopädie der gesamten Heilkunde. Enzyklopädische Jahrbücher Band 9.

Wagner, Die Fortschritte in der Serumbehandlung des Tetanus. Berliner Klinik, Oktober 1908, Heft 244.

Simon, Zwei mit Antitoxin „Hoechst" behandelte Fälle von schwerem Tetanus mit günstigem Ausgang. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 44.

Tuberkulin *)

I. Präparate aus bazillenhaltiger Bouillon.
II. Präparate aus keimfreier Bouillon.
III. Präparate aus freien Tuberkelbazillen.

Unmittelbar nachdem Robert Koch die Entdeckung des Tuberkelbazillus proklamiert hatte, begannen die Versuche, mit Hilfe von Reinkulturen dieses unzweifelhaften Erregers der Tuberkulose spezifische Präparate zur Erkennung, Verhütung und Heilung der Tuberkulose herzustellen. Während die ersten Versuche dieser Art wenig systematisch betrieben wurden und mehr als Tastversuche anzusehen sind, begannen die systematischen Forschungen auf diesem Gebiete mit der Entdeckung des *Tuberkulins*, welche R. Koch im Jahre 1891 verkündete.

Seit der Entdeckung des Tuberkulins und seit der Erkenntnis, daß man mit Hilfe dieses Stoffes die Tuberkulose spezifisch zu beeinflussen vermag, sind eine große Reihe ähnlicher Präparate aus Tuberkelbazillen oder ihren Kulturflüssigkeiten hergestellt worden.

Koch selbst war bestrebt, nachdem das Tuberkulin, wenigstens in therapeutischer Beziehung, gewisse Mißerfolge gezeitigt hatte, neue, bessere Präparate herzustellen.

Zur Herstellung des Tuberkulins wurde nicht nur die Kulturflüssigkeit von Reinkulturen der Tuberkelbazillen benutzt, sondern auch die Bazillenleiber, welche bei dem Kochschen Verfahren einer gewissen Extraktion unterworfen wurden. In der Folge war es Kochs Bestreben, Präparate zu erzeugen, welche wohl immunisierende, aber keine giftigen Eigenschaften

*) Gebrauchsfertige Verdünnungen in jeder Konzentration, unter unserer Kontrolle hergestellt, können durch Dr. Ph. Fresenius, Hirschapotheke, Zeil 43, Frankfurt am Main, bezogen werden.

besäßen. Von der Annahme ausgehend, daß die toxischen Wirkungen den löslichen Produkten der Tuberkelbazillen anhaften, daß dagegen die unlöslichen, die feste Leibessubstanz der Tuberkelbazillen bildenden Stoffe nur immunisierende, aber nicht toxische Eigenschaften besitzen, versuchte Koch eine Trennung der löslichen von den unlöslichen Bestandteilen der Tuberkelbazillen zu erreichen.

Die Extraktion der Tuberkelbazillen durch Wasser gelang erst, nachdem Koch gelernt hatte, scharf getrocknete Tuberkelbazillen bis zu einem solchen Grade der Feinheit zu pulverisieren, daß man in dem staubfeinen Pulver bei mikroskopischer Untersuchung keine typisch färbbaren Tuberkelbazillen mehr entdecken kann, und daß dieses feine Pulver bei Versuchstieren keine progrediente Tuberkulose zu erzeugen vermag. Aus solchen zerriebenen Tuberkelbazillen extrahiert Wasser große Mengen löslicher Substanzen, während ein völlig unlösliches Produkt zurückbleibt.

Die bei der Extraktion zerriebener Tuberkelbazillen erhaltene Lösung bezeichnet Koch als *T. O.*, den ungelösten Rückstand als T. R. 1. Koch betrachtete das T. O. für die therapeutische Verwendung als wertlos, dagegen gelang es ihm, den festen und unlöslichen Rückstand T. R. 1 durch eine besondere Behandlungsmethode in äußerst feine, fast Lösungen gleichkommende Emulsionen überzuführen, welchen er die größte Bedeutung in therapeutischer Beziehung zuschrieb und die er deshalb unter der Bezeichnung *Tuberkulin T. R.* in die Therapie der Tuberkulose einführte.

Bald darauf konnte Koch den ersten sicheren Nachweis von spezifischen Tuberkulose-Immunstoffen im Blute solcher tuberkulöser Patienten, welche mit Tuberkulin resp. mit anderen Tuberkulose-Präparaten vorbehandelt worden waren, erbringen. Es waren dies Stoffe, welche imstande sind, Emulsionen von zertrümmerten Tuberkelbazillen in typischer Weise zu präzipitieren. Koch nannte diese Stoffe nach dem Vorgange von Gruber und Pfeiffer Agglutinine. Er war der Ansicht, daß das Auftreten dieser Stoffe im direkten Zusammenhange mit dem Eintreten von Heilungsvorgängen im tuberkulösen Organismus stehe, und war bemüht, Präparate ausfindig zu machen, mit deren Hilfe er die Bildung der Agglutinine bei tuberkulösen Personen veranlassen und fördern konnte. Da die Agglutinine ihre Wirksamkeit in vitro hauptsächlich auf Emulsionen zertrümmerter Tuberkelbazillen entfalten, so lag es nahe, diese

Emulsionen selbst zur Erzeugung der Agglutinine zu verwenden. Koch veranlaßte deshalb die Herstellung eines neuen Präparates aus zerriebenen Tuberkelbazillen, welches unter der Bezeichnung *Tuberkelbazillen-Emulsion* eine wichtige Rolle in der modernen Therapie der Tuberkulose spielen sollte.

Außer den drei genannten Kochschen Präparaten haben eine Reihe anderer Stoffe, welche aus Tuberkelbazillen oder deren Kulturflüssigkeiten hergestellt werden, als therapeutische oder diagnostische Mittel Verwendung gefunden.

Zunächst ist hier ein Präparat zu erwähnen, welches durch Alkoholfällung aus dem Kochschen Tuberkulin hergestellt wird und die Bezeichnung *Trocken-Tuberkulin (glyzerinfrei)* erhalten hat. Dieses Präparat dient zur Herstellung des Tuberkulose-Diagnostikum „Hoechst", welches hauptsächlich zur Anstellung der Ophthalmo-Reaktion Verwendung findet.

Aus den Kulturflüssigkeiten wird das *T. O. A.* hergestellt, ein keimfreies Filtrat von Tuberkelbazillen-Bouillonkulturen.

Da das T. O. A. nur eine geringe Haltbarkeit besitzt, so hat man es unter Vermeidung höherer Temperaturen auf $^1/_{10}$ seines Volumens eingeengt, wodurch das *Vakuum-Tuberkulin* entstand.

Da einige Autoren der Ansicht waren, daß selbst durch die Verreibung scharf getrockneter Tuberkelbazillen eine Abschwächung ihrer immunisatorischen Fähigkeiten bewirkt werden könnte, so benutzen einige Therapeuten an Stelle der Kochschen Bazillen-Emulsion Emulsionen von abgetöteten Tuberkelbazillen, welchen die Fähigkeit nachgerühmt wird, den Opsonin-Gehalt im Blute von tuberkulösen Patienten ganz bedeutend zu erhöhen.

Zum Nachweis resp. zur Bestimmung des opsonischen Index benutzt Wright in London getrocknete „Rückstände vom Alttuberkulin" d. h. die ausgelaugten Bazillenleiber, welche bei der Herstellung des Alttuberkulins als Nebenprodukt gewonnen werden.

Auf dem Internationalen Kongreß für Tuberkulose zu London im Jahre 1901 proklamierte Koch den Unterschied zwischen den Tuberkelbazillen, welche bei tuberkulösen Prozessen des Menschen gefunden werden, und denjenigen Bazillen, welche die Ursache der Tuberkulose der Rinder bilden. Von jenem Zeitpunkt an unterscheiden wir zwischen Tuberkelbazillen vom Typus humanus, und Tuberkelbazillen vom Typus bovinus. Die letzteren werden kurz als Perlsuchtbazillen bezeichnet.

Im Anschluß an diese Entdeckung Kochs hat man Versuche darüber angestellt, ob die Präparate, welche aus Perlsuchtbazillen hergestellt werden, eine andere Wirkung auf tuberkulöse Menschen und Tiere hervorzubringen vermögen, wie die Präparate aus Tuberkelbazillen vom Typus humanus.

Da eine Anzahl von Klinikern die Präparate aus Perlsuchtbazillen für die Behandlung gewisser Fälle von Tuberkulose bevorzugen, so entstanden Produkte, die in ganz analoger Weise wie die eben geschilderten hergestellt werden; zum Ausgangsmaterial für dieselben dienen aber Perlsuchtbazillen. Es sind dies: *„Perlsucht-Tuberkulin"*, *„P. T. O."*, *„Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin"*, *„Tuberkulin P. T. R."*, *„Perlsuchtbazillen-Emulsion"*, *„Abgetötete Perlsuchtbazillen"* und die *„Rückstände vom Perlsucht-Tuberkulin"*.

I. Präparate aus tuberkelbazillenhaltiger Bouillon.

1. Alt-Tuberkulin (Tuberculinum Kochi).

Darstellung. Zur Gewinnung des Alt-Tuberkulins verfährt man folgendermaßen. Tuberkelbazillen vom Typus humanus werden auf einem Nährboden, welcher aus Fleischextrakt, Pepton Witte, Kochsalz, Glyzerin und Wasser besteht, gezüchtet. Nachdem die Bazillen ein üppiges Wachstum erreicht haben, was bei einer konstanten Temperatur von 37° C. in 4 bis 5 Wochen der Fall ist, werden die Kulturen zum Zwecke der Sterilisation ½ Stunde lang im strömenden Dampf erhitzt. Die noch heißen Kulturen werden in geeignete Kessel gebracht, welche mit Dampf erhitzt werden können und mit einem Exhaustor in Verbindung stehen. Durch die Wirkung des Exhaustors entsteht in den Kesseln eine gewisse Luftverdünnung, so daß das Eindampfen der Kulturflüssigkeiten bei Temperaturen ermöglicht wird, welche 70° C. nicht überschreiten. Das Eindampfen wird soweit fortgesetzt, bis das Gesamtvolumen von Bazillen und Kulturflüssigkeit $^{1}/_{10}$ desjenigen Volumens beträgt, welches die ursprünglich zur Züchtung der Tuberkelbazillen angewandte Bouillonmenge hatte. Nunmehr wird durch geeignete Filter filtriert. Nach dem Erkalten des Filtrates wird dasselbe mit 0,5% Phenol versetzt. Das Tuberkulin bleibt hierauf mehrere Wochen an einem kühlen Orte stehen, wodurch sich ein Bodensatz von indifferenten Substanzen abscheidet. Nach nochmaliger Filtration

ist das Tuberkulin gebrauchsfertig und wird zur Abgabe in Fläschchen von 1 ccm, 5 ccm und 50 ccm Inhalt abgefüllt.

Prüfung. Der Bewertung des Tuberkulins liegt die Beobachtung Robert Kochs zugrunde, daß kleine Dosen dieses Präparates tuberkulöse Meerschweinchen zu vergiften imstande sind, während gesunde Meerschweinchen selbst bedeutende Mengen des Tuberkulins bei subkutaner Einverleibung anstandslos vertragen. Zu der Prüfung des Tuberkulins ist es notwendig, eine sehr genaue Auswahl der tuberkulösen Tiere zu treffen, welche man für die Prüfung verwenden will. Am besten benutzt man Meerschweinchen in der vierten oder fünften Krankheitswoche, und zwar genau zu dem Termin, an welchem ein auffallender Gewichtsverlust bei den erkrankten Tieren bemerkbar wird. Als Kriterium für die Bewertung des Tuberkulins ist nur die tödliche Wirkung desselben auf tuberkulöse Tiere maßgebend. Koch selbst sieht ein Tuberkulin als brauchbar an, wenn dasselbe in einer Menge von 0,1 bis 0,5 ccm tuberkulöse Meerschweinchen innerhalb von 24 bis 48 Stunden zu töten vermag. Der Tod der Tiere erfolgt in der Regel unter starkem Temperaturabfall nach anfänglicher Steigerung der Körpertemperatur. Bei der Autopsie der getöteten Tiere zeigt sich ein äußerst charakteristischer Befund, welcher das Anzeichen für den typischen Tuberkulintod darstellt. Die Impfstelle des am Bauche subkutan geimpften Tieres zeigt sich beim Zurückpräparieren der Bauchdecken stark gerötet. Diese Rötung, welche durch Gefäßinjektion veranlaßt ist, erstreckt sich mehr oder weniger weit in die Umgebung. Die der Impfstelle benachbarten Lymphdrüsen sind stark vergrößert und oft hämorrhagisch durchtränkt; Milz und Leber sind stark gerötet. Die tuberkulösen Herde der Lunge sind von zirkumskripten Rötungen umgeben. Bei Anwendung vielfacher Multipla der tödlichen Minimaldosis kann der Tod der Tiere sehr früh erfolgen, und es kann sich dann ereignen, daß bei der Sektion die geschilderten Symptome vermißt werden.

Staatliche Kontrolle. Dieselbe erstreckt sich auf die staatliche Überwachung der Herstellung und der Füllung des Tuberkulins, und auf die Nachprüfung desselben im Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

In diesem Institut wird die Wertbestimmung des Tuberkulins in folgender Weise ausgeführt. Etwa 40 bis 50 Meer-

schweinchen von annähernd gleichem Gewicht (360 bis 400 g) werden mit Tuberkelbazillen infiziert. Zu diesem Zweck wird eine bestimmte Menge von Tuberkelbazillen (frische, 12- bis 14tägige Bouillonkultur) genau abgewogen und mit soviel physiologischer Kochsalzlösung verrieben, daß in ½ ccm genau ½ mg Kultur enthalten ist. Von dieser Aufschwemmung erhält jedes Meerschweinchen ½ ccm subkutan injiziert.

Sobald diese Tiere tuberkulös geworden sind, was durch die fortschreitende Gewichtsabnahme erkannt werden kann, werden die zum Prüfungsversuch geeigneten Meerschweinchen herausgesucht. Mit zwei Reihen dieser Tiere werden Parallelversuche angestellt. Die eine Reihe erhält fallende Dosen Standard-Tuberkulin, um die minimal tödliche Dosis zu ermitteln und die zweite Reihe erhält homologe Dosen des zu prüfenden Tuberkulins. Da in der Regel schon 0,1 bis 0,25 ccm Tuberkulin zur Tötung der „reifen" Tiere innerhalb 24 Stunden genügen, so wählt man zu der Ausführung der Versuche am zweckmäßigsten Tuberkulindosen von 0,05 ccm bis zu 0,3 ccm. Zur genaueren Dosierung wird eine Verdünnung der Tuberkulin-Präparate mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1 : 10 hergestellt. Von dieser Verdünnung injiziert man 0,5; 1,0; 1,5; 2,0; 2,5 und 3,0 ccm.

Die Prüfung ist nach 24 Stunden beendigt. Aus dem Vergleich der Wirkung beider Präparate ist die Beurteilung des zu prüfenden Präparates ermöglicht. Sterben in beiden Versuchsreihen die Tiere, welche gleiche Dosen erhalten haben, und zeigen dieselben den für die Tuberkulin-Vergiftung typischen Befund, so wird das neu zu bewertende Tuberkulin als den Anforderungen genügend angesehen. Bleiben dagegen in der zweiten Reihe Tiere leben, während die in der ersten Reihe mit den gleichen Mengen Tuberkulin behandelten Meerschweinchen eingegangen sind, so muß das Tuberkulin als minderwertig zurückgewiesen werden. Zeigt das Tuberkulin eine zu kräftige Wirkung, so wird es gleichfalls beanstandet und erst zugelassen, wenn es soweit verdünnt worden ist, daß seine Wirkung der des Standard-Tuberkulins entspricht.

Die staatliche Prüfung erstreckt sich fernerhin auf die Feststellung der Keimfreiheit und der Abwesenheit abgetöteter Tuberkelbazillen.

2. *Trocken-Tuberkulin Glyzerinfrei.*

Schon von Robert Koch wurde die Beobachtung gemacht, daß die wirksame Substanz des Alt-Tuberkulins unlöslich in Alkohol ist. Man kann infolgedessen durch Fällung mit Alkohol aus dem Tuberkulin ein festes Präparat herstellen, welches zwar kein chemisch reines Tuberkulin darstellt, wohl aber als gereinigtes Tuberkulin anzusprechen ist. Zum Zwecke seiner Darstellung verfahren wir folgendermaßen. Staatlich geprüftes Alt-Tuberkulin wird mit soviel absolutem Alkohol versetzt, daß der Gesamtgehalt der Mischung an Alkohol 66% beträgt. Hierbei entsteht ein voluminöser Niederschlag, welcher abfiltriert wird. Dieser Niederschlag wird sukzessive mit 66%igem, mit 80%igem, dann mit 96%igem und schließlich mit absolutem Alkohol gewaschen. Das ausgewaschene Produkt wird im Vakuum-Exsikkator scharf getrocknet. Es stellt nach dem Trocknen ein weißes Pulver dar, welches in Wasser sehr leicht löslich ist.

Die Prüfung dieses Präparates geschieht in der Weise, daß es in einem solchen Verhältnis in Wasser gelöst wird, daß diese Lösung wiederum der Tuberkulinmenge entspricht, welche zur Herstellung verwandt wurde. Hat man beispielsweise aus einem Liter Alt-Tuberkulin 10 g Trocken-Tuberkulin erhalten, so würden zur Prüfung 0,1 g des letzteren in 10 ccm Wasser zu lösen sein, um eine Lösung zu erhalten, welche in ihrer Wirksamkeit mit dem ursprünglichen Tuberkulin verglichen werden kann. Der Wert des Präparates wird ebenfalls in tödlichen Dosen für ein tuberkulöses Meerschweinchen angegeben, und es wird außerdem berechnet, wieviel Bruchteile eines Grammes des Trocken-Tuberkulins einem Kubikzentimeter Alt-Tuberkulin entsprechen.

Auch dieses Präparat unterliegt der staatlichen Kontrolle. Das Trocken-Tuberkulin wird hauptsächlich benutzt zur Herstellung des folgenden Präparates:

3. *Tuberkulose-Diagnostikum „Hoechst".*

Zur Anstellung der Konjunktival- oder Ophthalmo-Reaktion nach Wolff-Eisner und Calmette verwendet man vorteilhaft Lösungen unseres glyzerinfreien Trocken-Tuberkulins, welches in Gläschen zu 0,005 und zu 0,1 g abgegeben wird. Der Inhalt ist in kaltem, sterilem Wasser (oder in physiologischer Kochsalzlösung) im Verhältnis 1:10000 zu lösen.

Wir liefern dieses Präparat außerdem in gebrauchsfertigen Lösungen und zwar in zugeschmolzenen, an beiden Enden ausgezogenen Glasröhrchen. Jedes Röhrchen enthält mindestens die für eine Reaktion nötige Menge. Das Präparat wird in Kartons mit 6 Röhrchen abgegeben. Die in den Röhrchen enthaltene Lösung entspricht in ihrer Wirksamkeit einer Verdünnung des Alt-Tuberkulins mit Wasser im Verhältnis von 1:100.

4. *Perlsucht-Tuberkulin.*

Nach Analogie des Alt-Tuberkulins wird das Perlsucht-Tuberkulin hergestellt, jedoch verwendet man als Ausgangsmaterial für dieses Präparat Bouillonkulturen der Tuberkelbazillen vom Typus bovinus. Hierbei muß man dafür Sorge tragen, daß das Perlsucht-Tuberkulin quantitativ denselben Wirkungswert besitzt wie das Alt-Tuberkulin.

Man erreicht dieses dadurch, daß man die Bazillenmenge genau bestimmt, welche in 1 Liter Kulturflüssigkeit nach beendigtem Wachstum enthalten ist. Da diese Menge bei den meisten Perlsuchtbazillen-Stämmen weit geringer ist, als bei Tuberkelbazillen des Typus humanus bei gleichlangem Wachstum auf demselben Nährboden, so ist es erforderlich, das Eindampfen der Perlsuchtbazillen auch mit weniger Kulturflüssigkeit vorzunehmen. Gewinnt man beispielsweise aus 1 Liter Bouillonkultur 3 g Tuberkelbazillen vom Typus humanus, so werden diese mit 1 Liter Kulturflüssigkeit soweit eingedampft, daß die Menge des nach der Filtration resultierenden Tuberkulins 100 ccm beträgt. Gewinnt man nun aus 1 Liter Kulturflüssigkeit von Tuberkelbazillen des Typus bovinus nur 1 g Bazillenmasse, so sind diese nur mit 330 ccm des betreffenden Kulturfiltrates zu verarbeiten.

Es gibt übrigens Perlsucht-Kulturen, welche bezüglich ihrer Wachstumsenergie den Tuberkelbazillen, die von menschlichen Krankheitsprozessen stammen, in keiner Weise nachstehen. Diese Kulturen liefern bei der Verarbeitung auf Tuberkulin ein Präparat, welches dem Alt-Tuberkulin hinsichtlich seiner Wirksamkeit durchaus gleichkommt, auch wenn man zu seiner Herstellung genau nach der alten Kochschen Vorschrift verfährt.

Das Perlsucht-Tuberkulin wird genau in derselben Weise geprüft wie das Alt-Tuberkulin und unterliegt ebenso wie dieses der staatlichen Kontrolle durch das Kgl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M.

5. Rückstände vom Alt-Tuberkulin.

Zur Bestimmung des opsonischen Index bei tuberkulösen Patienten verwendet Wright in London die Rückstände aus der Alt-Tuberkulin-Herstellung, welche aus intakten, aber durch den Herstellungsprozeß teilweise ausgelaugten Tuberkelbazillen bestehen. Zur Bestimmung des opsonischen Index werden diese Rückstände mit physiologischer Kochsalzlösung zu Emulsionen verarbeitet. Einige Kliniker, wie z. B. Wright selbst, bevorzugen hierzu die feuchten Rückstände, welche völlig unverändert und nur zwischen Fließpapier gut abgepreßt abgegeben werden. Andere Kliniker bevorzugen ein Trockenpräparat, welches aus den Rückständen gewonnen wird, indem sie mit Alkohol behandelt und im Exsikkator scharf getrocknet werden. Die Alt-Tuberkulin-Rückstände liefern wir in Gläsern zu 1 g und 5 g.

6. Rückstände vom Perlsucht-Tuberkulin.

Je nach Wunsch liefern wir die Rückstände vom Perlsucht-Tuberkulin als feuchte Paste und als Trockenpräparat in Gläsern zu 1 g und 5 g.

II. Präparate aus keimfreier Tuberkelbazillen-Bouillon.

1. T. O. A.

Zur Herstellung des T. O. A. (Tuberkulin-Original-Alt) werden Tuberkelbazillen vom Typus humanus auf Nährbouillon gezüchtet. Nachdem die Kulturen sich üppig entwickelt haben, werden dieselben durch Bakterienfilter filtriert. Das vollkommen keimfreie Filtrat wird in Gläschen zu 1 ccm und 5 ccm unter der Bezeichnung T. O. A. abgegeben.

2. P. T. O.

Ganz analog dem T. O. A. stellen wir das P. T. O. (Perlsucht-Tuberkulin-Original) aus Tuberkelbazillen vom Typus bovinus her und liefern dasselbe in Gläschen zu 1 ccm und 5 ccm.

3. Vakuum-Tuberkulin.

Das Vakuum-Tuberkulin besteht aus einem im luftverdünnten Raume bei niedriger Temperatur auf $^1/_{10}$ seines Volumens eingeengten T. O. A.

Das Vakuum-Tuberkulin besitzt die Konsistenz des Alt-Tuberkulins. Es unterscheidet sich von dem letzteren dadurch,

daß bei der Herstellung des Vakuum-Tuberkulins höhere Temperaturen sorgfältig vermieden werden, und daß die im Vakuum-Tuberkulin enthaltenen spezifischen Substanzen lediglich aus Stoffen bestehen, welche von den Tuberkelbazillen während ihrer Kultivierung erzeugt und in die Nährflüssigkeit abgesondert werden (Toxine). Das Alt-Tuberkulin dagegen enthält außer diesen Toxinen Substanzen, welche aus den Tuberkelbazillen-Leibern durch Extraktion bei höherer Temperatur erhalten werden (Endotoxine).

Das Vakuum-Tuberkulin liefern wir in Gläschen zu 1 ccm und zu 5 ccm.

4. *Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin.*

Das Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin besteht aus einem im luftverdünnten Raume bei niedriger Temperatur auf $^1/_{10}$ seines Volumens eingeengten P. T. O. Es entspricht demnach dem Vakuum-Tuberkulin, und unterscheidet sich von diesem nur dadurch, daß zu seiner Herstellung Tuberkelbazillen vom Typus bovinus, resp. deren Nährbouillon verwendet werden.

Das Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin liefern wir ebenfalls in Gläschen zu 1 ccm und zu 5 ccm.

Anwendung und Dosierung. Die soeben beschriebenen Präparate 1—4, T. O. A., P. T. O., Vakuum-Tuberkulin und Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin, dienen ausschließlich zu therapeutischen Zwecken; zur Anstellung diagnostischer Prüfungen sind dieselben ungeeignet.

Zum Gebrauch werden die Präparate mit $^1/_2$%iger Karbolsäure-Lösung verdünnt. Zu diesem Zwecke entnimmt man 1 ccm der Originalflüssigkeit und fügt 9 ccm Karbolsäure-Lösung hinzu. Auf diese Weise erhält man:

10 ccm Vakuum-Tuberkulin resp. Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin-Lösung (10%ig) = Tuberkulin-Verdünnung 1; oder

10 ccm T. O. A.- resp. P. T. O.-Lösung (10%ig) = Tuberkulin-Verdünnung 2.

Verdünnt man nun 1 ccm der aus dem Vakuum-Tuberkulin resp. Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin hergestellten Tuberkulin-Verdünnung 1 wiederum mit 9 ccm $^1/_2$%iger Karbolsäure-Lösung, so erhält man die Tuberkulin-Verdünnung 2, während man durch weitere Verdünnung der aus T. O. A. resp. P. T. O. hergestellten Tuberkulin-Verdünnung 2, zur Tuberkulin-Verdünnung 3 gelangt usw.

Die verschiedenen Verdünnungen verhalten sich folgendermaßen:

Je 1 ccm T. O. A. resp. 1 ccm P. T. O. entspricht 1 ccm der Tuberkulin-Verdünnung 1.

Tuberkulin-Verdünnung 1 = 1 ccm T. O. A. resp. P. T. O. = 0,1 ccm Vakuum-Tuberkulin resp. 0,1 ccm Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin;

Tuberkulin-Verdünnung 2 = 0,1 ccm T. O. A. resp. P. T. O. = 0,01 ccm Vakuum-Tuberkulin resp. 0,01 ccm Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin;

Tuberkulin-Verdünnung 3 = 0,01 ccm T. O. A. resp. P. T. O. = 0,001 ccm Vakuum-Tuberkulin resp. 0,001 ccm Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin;

Tuberkulin-Verdünnung 4 = 0,001 ccm T. O. A. resp. P. T. O. = 0,0001 ccm Vakuum-Tuberkulin resp. 0,0001 ccm Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin.

Da die hier besprochenen Präparate ausschließlich für die Behandlung solcher tuberkulöser Patienten bestimmt sind, welche auf die Einspritzungen von Alt-Tuberkulin oder anderen Tuberkulose-Präparaten mit sehr stürmischen Reaktionen oder mit Verschlechterung des Allgemeinbefindens antworten, sowie für die Behandlung von Patienten mit an sich dauernd oder zeitweise gesteigerter Körpertemperatur, so wird es notwendig sein, für jeden einzelnen Fall dasjenige Präparat durch einen Vorversuch ausfindig zu machen, welches für den betreffenden Patienten am geeignetsten ist. Hierbei ist zu beachten, daß das Vakuum-Tuberkulin dem T. O. A. und das Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin dem P. T. O. hinsichtlich ihrer spezifischen Wirksamkeit qualitativ als gleichwertig zu betrachten sind. Der Vorzug der Vakuum-Präparate liegt nur in ihrer besseren und dauernden Haltbarkeit.

Man beginnt die Behandlung zweckmäßig mit 1 ccm einer Tuberkulin-Verdünnung 5, also mit 0,0001 ccm T. O. A. oder P. T. O., resp. 0,00001 ccm Vakuum-Tuberkulin resp. Perlsucht-Vakuum-Tuberkulin. Tritt hierauf keine auffallende Reaktion ein, so kann man das benutzte Präparat zur weiteren Behandlung verwenden und verfährt dann so, wie wir es bei Gelegenheit der Besprechung der Anwendung des Alt-Tuberkulins und der übrigen Tuberkulose-Präparate zu therapeutischen Zwecken skizzieren werden.

Treten schon auf diese geringe Dosis heftigere Erscheinungen auf, so wartet man mehrere Tage und wiederholt sodann den Versuch mit einem der anderen Präparate.

Im Verlaufe einer Tuberkulin-Kur soll im allgemeinen ein Wechsel des Präparates nicht eintreten, jedoch ist es mehrfach beobachtet worden, daß Patienten, welche anfänglich eine starke Überempfindlichkeit besaßen, diese im Verlaufe der Behandlung verlieren und dann zweckmäßig mit den wirksameren Präparaten, wie z. B. mit Alt-Tuberkulin, mit Perlsucht-Tuberkulin, oder noch besser mit Tuberkulin T. R. oder Bazillenemulsion weiter behandelt werden.

III. Präparate aus freien Tuberkelbazillen.

1. Abgetötete Tuberkelbazillen.

Zur Bestimmung des Opsoningehaltes des Blutes tuberkulöser Patienten verwenden viele Kliniker abgetötete, aber sonst intakte Tuberkelbazillen. Zu ihrer Darstellung werden Tuberkulosekulturen filtriert. Die abfiltrierten Tuberkelbazillen werden zur Entfernung des ihnen anhaftenden Glyzerins mit Wasser gut gewaschen und eine kurze Zeit in Alkohol gebracht. Vom Alkohol abfiltriert und scharf getrocknet, bilden diese Tuberkelbazillen ein weißes Pulver, welches wir in Gläsern von 1 g und 5 g Inhalt abgeben.

2. Abgetötete Perlsuchtbazillen.

Die abgetöteten Perlsuchtbazillen werden ebenso gewonnen und in derselben Dosierung abgegeben wie die Tuberkelbazillen vom Typus humanus.

3. Zerriebene Tuberkelbazillen.

Wie Robert Koch gezeigt hat, ist es möglich, Tuberkelbazillen auf rein mechanischem Wege, also unter Vermeidung jeglicher chemischer Mittel oder hoher Temperaturen bis zu einem solchen Grade der Feinheit zu zerreiben, daß man in dem erhaltenen staubfeinen Pulver intakte Tuberkelbazillen weder mikroskopisch noch kulturell nachzuweisen vermag. Diese zerriebenen Kulturmassen sind auch nicht imstande, bei Versuchstieren eine progrediente Tuberkulose zu erzeugen, dagegen enthalten sie selbstverständlich noch die den Tuberkelbazillen eigene spezifische Giftigkeit für tuberkulöse Indivi-

duen. Für tuberkulöse Meerschweinchen bilden z. B. 0,0001 bis 0,001 g die Dosis letalis minima.

Wir liefern die zerriebenen Tuberkelbazillen in Packungen von 0,1 g.

4. *Tuberkulin T. R.*

Nachdem das Alt-Tuberkulin in seiner therapeutischen Anwendung bei Patienten nicht immer die erwarteten Erfolge gezeitigt hatte, was, wie sich später herausstellte, allerdings weit weniger diesem Präparate selbst zur Last gelegt werden durfte, als vielmehr seiner unzweckmäßigen und unrichtigen Anwendung, war Robert Koch bemüht, das Alt-Tuberkulin durch ein Präparat zu ersetzen, welches weniger gefahrdrohende Eigenschaften besaß. Er ging von dem Gedanken aus, daß in der Leibessubstanz der Tuberkelbazillen Substanzen mit verschiedenen biologischen Eigenschaften enthalten sein müssen. Die eine Gruppe dieser Substanzen war es, welche als die Trägerin der giftigen Eigenschaften des Tuberkulins angesprochen werden mußte, während eine andere Gruppe von Bestandteilen der Leibessubstanz der Tuberkelbazillen als das eigentliche immunisierende Prinzip gelten konnte. Da die toxischen Substanzen in dem Alt-Tuberkulin enthalten waren, so konnte man von vornherein annehmen, daß diese Substanzen lösliche Produkte waren, welche während des Wachstums der Tuberkelbazillen in die Kulturflüssigkeit übergingen oder den Tuberkelbazillen durch Extraktion im Verlaufe des Darstellungsprozesses des Alt-Tuberkulins entzogen wurden. Andererseits konnte man im voraus annehmen, daß die unlöslichen Stoffe, welche die Grundsubstanz des Tuberkelbazillenleibes bilden, weniger toxische, aber immunisierende Eigenschaften besitzen.

Zur Trennung dieser beiden Substanzgruppen lieferten die zerriebenen Tuberkelbazillen das vorteilhafteste Material. Die Tuberkelbazillen sind bekanntlich von einer Fett- resp. Wachshülle umgeben, welcher sie ihre große Resistenz gegen alle chemischen und physikalischen Eingriffe verdanken. Durch Wasser werden intakte Tuberkelbazillen in keiner Weise angegriffen. Zerriebene Tuberkelbazillen dagegen geben bei der Extraktion mit Wasser nicht weniger als 50% ihrer Leibessubstanz in der Form löslicher Produkte ab.

Diese Tatsache benutzte Koch zur Herstellung seiner neuen Präparate. Er extrahierte zerriebene Tuberkelbazillen

solange mit Wasser, bis alle löslichen Produkte vollkommen ausgelaugt waren. Die hierbei erhaltene Lösung bezeichnete er als T. O.; sein Hauptaugenmerk wandte er jedoch dem unlöslichen Rückstande zu. Es gelang ihm, diese unlöslichen Rückstände durch abwechselndes Aufschwemmen in Wasser und darauffolgendes Zentrifugieren schließlich in eine Reihe äußerst feiner Emulsionen zu verarbeiten, deren Gemisch er als Tuberkulin T. R. bezeichnete.

Koch verfuhr hierbei so, daß 1 ccm des von ihm erhaltenen Präparates die wirksame, das heißt unlösliche Substanz von 10 mg Tuberkelbazillen enthielt. Dieselbe beträgt, wie zahlreiche seitdem angestellte Versuche ergeben haben, durchschnittlich 2 mg feste Substanz.

Das Tuberkulin T. R. dient nur therapeutischen und nicht diagnostischen Zwecken. Es enthält zur Konservierung einen Zusatz von 20% Glyzerin.

Zur Verwendung am Krankenbette muß das Tuberkulin T. R. in geeigneter Weise verdünnt werden. Man verfährt hierzu in folgender Weise:

Als Verdünnungsflüssigkeit benutzt man ein 20%iges Glyzerinwasser, welches so hergestellt wird, daß man 20 ccm reines Glyzerin mit 80 ccm destilliertem Wasser 15 Minuten lang kocht und die Flüssigkeit, ehe man sie zur Verdünnung des Tuberkulins T. R. benutzt, vollkommen erkalten läßt.

Man entnimmt aus einem Originalfläschchen mit einer in 10 gleiche Teile eingeteilten Ein-Kubikzentimeter-Pipette 0,3 ccm, fügt dazu 2,7 ccm Glyzerinwasser, so daß das Gesamtvolumen 3 ccm beträgt. Man erhält auf diese Weise eine 10%ige Verdünnung.

Von dieser 10%igen Verdünnung werden 0,1 ccm mit 9,9 ccm Glyzerinwasser zu 10 ccm aufgefüllt. Von dieser letzteren Verdünnung enthalten $^{2}/_{10}$ ccm, oder 2 Teilstriche der Pravazschen Spritze 0,0002 ccm der Originalflüssigkeit.

Diese Menge stellt die geeignetste Anfangsdosis für eine Kur mit Tuberkulin T. R. dar.

Die Originalflüssigkeit ist lange Zeit unverändert haltbar. Die Verdünnungen dagegen halten sich meist nur 14 Tage. Stark getrübte Flüssigkeiten oder solche, in welchen sich ein durch Schütteln nicht mehr zu feinster Verteilung zu bringender Bodensatz gebildet hat, sind nicht mehr zu verwenden.

Wir liefern das T. R. in Fläschchen zu 1 ccm und zu 5 ccm.

5. Perlsucht-Tuberkulin T. R.

Ganz analog der Herstellung des Tuberkulin T. R. verfahren wir bei der Herstellung eines Präparates aus Tuberkelbazillen vom Typus bovinus, welches wir gleichfalls in Fläschchen zu 1 ccm und zu 5 ccm liefern.

6. Kochs Tuberkelbazillen-Emulsion.

Die Beobachtung, daß das Blutserum von Menschen nach dem Bestehen einer Infektion von Typhus, Cholera oder Pest agglutinierende Eigenschaften gegenüber den Typhus-, Cholera- resp. Pestbazillen besitzt, legte den Gedanken nahe, auch im Blutserum von tuberkulösen Patienten nach den sogenannten Agglutininen zu fahnden, um diese Prüfung etwa zu diagnostischen Zwecken zu verwerten.

Da nun aber die Tuberkelbazillen in ihren Kulturflüssigkeiten kompakte Massen bilden, welche sehr zähe zusammenhängen und sich nur sehr schwierig zu geeigneten Testflüssigkeiten für die Agglutination verarbeiten lassen, so erfordern diese Mikroben eine besondere Präparation, bevor sie zur Anstellung der Agglutinationsprobe verwendet werden können. Bekanntlich haben Arloing und Courmont zu diesem Zwecke besondere Züchtungsverfahren für die Tuberkelbazillen erdacht, nach welchen es gelingt, die Tuberkelbazillen, welche für gewöhnlich nur an der Oberfläche der Kulturflüssigkeiten in zähen Häuten wachsen, zu homogenem Wachstume zu veranlassen. Da die Erzeugung solcher homogenen Kulturen immerhin eine ziemlich mühevolle Arbeit ist, die überdies noch lange nicht bei allen Kulturen gelingt, so sah sich Koch veranlaßt, einen anderen und bequemeren Weg zur Herstellung eines geeigneten Testobjektes einzuschlagen. Wiederum waren es die zerriebenen Tuberkelbazillen, welche ihm ein geeignetes Ausgangsmaterial für diesen Zweck lieferten. Er brachte eine abgewogene Menge dieser zerriebenen Tuberkelbazillen in 0,8%ige Kochsalzlösung, verteilte die Bazillen durch Verreiben und Schütteln möglichst fein und zentrifugierte das Gemisch 6 Minuten lang auf einer Zentrifuge, welche etwa 2000 Umdrehungen in der Minute machte. Hierbei wurden nur die gröberen Bazillenklumpen abgeschleudert, während die überstehende Flüssigkeit eine sehr feine Emulsion darstellte. Die letztere benutzte er als Stammlösung und stellte sich geeignete Verdünnungen derselben mit Karbolkochsalz-

lösung her, und zwar so, daß die Verdünnungen eine kaum merkliche Trübung zeigten. Für die Verwendung als Agglutinations-Testflüssigkeit ist diese Lösung deshalb äußerst geeignet, weil sie im Eisschranke aufbewahrt sehr lange Zeit haltbar ist.

Eine große Reihe von Blutuntersuchungen, welche Koch mit dieser neuen Agglutinationsflüssigkeit anstellte, hatten nun nicht das von vornherein erwartete Ergebnis. Es wurden viele notorisch Tuberkulöse untersucht, und es zeigte sich hierbei die auffallende Tatsache, daß ein großer Teil der Tuberkulösen, und zwar gerade die am schwersten Erkrankten, keine Agglutinine im Blute beherbergten. Diese Beobachtung findet ihre zutreffende Erklärung darin, daß wir die Agglutinine als Schutzstoffe anzusprechen haben, welche wohl beim Überstehen einer Krankheit erzeugt werden können, welche aber gerade durch die Infektionserreger selbst aufgebraucht oder gebunden werden müssen. Koch erblickte deshalb in dem Vorhandensein von Agglutininen im menschlichen Blutserum kein diagnostisches Merkmal für das Vorhandensein von Tuberkulose, sondern für die Gegenwart oder das Eintreten von Immunitätserscheinungen. Die Messung des Agglutinationsgrades des Blutserums eines Patienten bildet deshalb eine Wertbestimmung nicht für die Höhe des Krankheitsgrades, sondern im Gegenteil für die Menge der im Blute des betreffenden Patienten vorhandenen Schutzstoffe, das heißt für den Immunitätsgrad.

Da nun zahlreiche Untersuchungen an Menschen und Tieren den Beweis lieferten, daß man mit den bisher gebräuchlichen Tuberkulin-Präparaten das Agglutinationsvermögen des Blutserums tuberkulöser Personen nicht in der gewünschten Weise zu steigern vermochte, so suchte Koch nach einem neuen Mittel, welches diese Aufgabe in befriedigender Weise lösen konnte. Namentlich hatte das Kochsche Tuberkulin T. R. in dieser Beziehung den anfänglich auf dasselbe gesetzten Hoffnungen nicht entsprochen. Koch erklärte sich diesen Mißerfolg dadurch, daß das Tuberkulin T. R. nur einen Teil der Bazillensubstanz der Tuberkuloseerreger enthält. Die löslichen, toxischen und infolgedessen reaktionserregenden Bestandteile werden bei der Herstellung des Tuberkulins T. R. auf das sorgfältigste entfernt. Gerade diesen Bestandteilen ist offenbar eine wichtige Rolle bei der Erzeugung der Agglutinine zuzuschreiben. Koch stellte deshalb ein neues Prä-

parat her, welches die gesamte Leibessubstanz der Tuberkelbazillen in einer zur Applikation geeigneten Form enthält. Es ist dies die *Tuberkelbazillen-Emulsion.*

Zur Herstellung dieses Präparates werden 0,5 g zerriebene Tuberkelbazillen in einem Gemisch von 50 ccm Glyzerin und 50 ccm Wasser aufgeschwemmt und durch anhaltendes Schütteln zu einer feinen Emulsion verarbeitet. In jedem Kubikzentimeter des fertigen Präparates sind demnach 5 mg Bazillen-Substanz enthalten.

Zum Gebrauch ist die Tuberkelbazillen-Emulsion in geeigneter Weise zu verdünnen. Als Verdünnungsflüssigkeit wählt man eine sterilisierte 0,8%ige Kochsalzlösung, oder, falls die Verdünnung mehrere Tage konserviert werden soll, eine 0,8%ige Kochsalzlösung, welche man zu 0,5% mit Karbolsäure versetzt hat.

Die 1%ige Lösung der Originalflüssigkeit in Kochsalz resp. Karbolkochsalzlösung bezeichnen wir als erste Verdünnung. Die 0,1%ige als zweite, die 0,01%ige als dritte, die 0,001%ige als die vierte und schließlich die 0,0001%ige als die fünfte Verdünnung, mit welcher in der Regel die Behandlung zu beginnen ist. Verdünnungstabelle nebenstehend.

Verdünnungstabelle für Tuberkelbazillen-Emulsion.

100 ccm Tuberkelbazillenemulsion enthalten 0,5 g pulverisierte Tuberkelbazillen.

Verdünnungsflüssigkeit = Karbolkochsalzlösung (Acid. carbol. 0,5 g Natr. chlorat. 0,8 g Aq. dest. ad 100 ccm).

0,1 ccm T.B.-Emulsion	+ 9,9 ccm Karbolkochsalzlösung	= 10 ccm Verdünnung I;	diese enthält in 1 ccm = 0,00005 g	(0,05 mg)	Bazillensubstanz
1 ccm Verdünnung I	+ 9 ccm Karbolkochsalzlösung	= 10 ccm Verdünnung II;	diese enthält in 1 ccm = 0,000005 g	(0,005 mg)	Bazillensubstanz
1 ccm Verdünnung II	+ 9 ccm Karbolkochsalzlösung	= 10 ccm Verdünnung III;	diese enthält in 1 ccm = 0,0000005 g	(0,0005 mg)	Bazillensubstanz
1 ccm Verdünnung III	+ 9 ccm Karbolkochsalzlösung	= 10 ccm Verdünnung IV;	diese enthält in 1 ccm = 0,00000005 g	(0,00005 mg)	Bazillensubstanz
1 ccm Verdünnung IV	+ 9 ccm Karbolkochsalzlösung	= 10 ccm Verdünnung V;	diese enthält in 1 ccm = 0,000000005 g	(0,000005 mg)	Bazillensubstanz

Kochs Tuberkelbazillen-Emulsion dient nur therapeutischen, nicht diagnostischen Zwecken.

Die Applikationsweise dieses Präparates ist die subkutane Injektion. Wegen der Einzelheiten der Verwendung der Kochschen Bazillen-Emulsion zur Heilung der Tuberkulose muß auf die sehr umfangreiche Literatur verwiesen werden, auf deren Einzelheiten wir am Schlusse dieser Abhandlung noch näher zurückkommen werden.

Wir geben die Tuberkelbazillen-Emulsion in Fläschchen zu 1 ccm und zu 5 ccm ab.

7. *Perlsuchtbazillen-Emulsion.*

Dieses Präparat enthält in einem Kubikzentimeter 5 mg zerriebene Perlsuchtbazillen. Es wird hergestellt wie die gewöhnliche Bazillen-Emulsion und abgegeben in Fläschchen zu 1 ccm und zu 5 ccm.

8. *Polygene Tuberkel-Bazillen-Emulsion.*

Es ist schon von vielen Seiten darauf hingewiesen worden, daß die Behandlung der Tuberkulose mit spezifischen Mitteln vielleicht dann noch bessere Resultate zutage fördern könnte, wenn man imstande wäre, die anzuwendenden Präparate aus demjenigen Tuberkelbazillenstamm anzufertigen, welcher in jedem einzelnen Falle die Erkrankung verursacht hat. Hierzu wäre es erforderlich, von einem jeden Krankheitsfalle den betreffenden Tuberkelbazillus zu züchten und ihn zum Ausgangsmaterial für die Herstellung von Tuberkulinen zu machen, welche wiederum nur zur Behandlung des einen Patienten zu benutzen wären, von welchem die betreffende Kultur herstammt. Dies wäre selbstverständlich nur in solchen Fällen möglich, in welchen die Tuberkelbazillen zugänglich sind. Es wäre dies der Fall bei der sogenannten offenen Tuberkulose und bei Phthisikern, deren Sputum Tuberkelbazillen enthält. Aber selbst für diese Fälle wäre ein derartiger Plan der Tuberkulosebekämpfung absolut undurchführbar. Rothschild in Soden hat infolge dieser Überlegung den Vorschlag gemacht, eine Tuberkelbazillen-Emulsion wenigstens aus einer möglichst großen Anzahl verschiedener Kulturen herzustellen, um auf diese Art wenigstens einigen möglichen Stammesverschiedenheiten der Tuberkelbazillen Rechnung zu tragen.

Es entstand auf diese Art ein Präparat, welches wir unter der Bezeichnung polygene Tuberkelbazillen-Emulsion auf ganz besonderen Wunsch liefern. Zu der Herstellung dieses Präparates werden augenblicklich 8 verschiedene Tuberkelbazillenstämme verwendet, welche unter sich, hinsichtlich ihrer morphologischen und kulturellen Eigenschaften und hinsichtlich ihres Verhaltens im Tierkörper, möglichst große Unterschiede aufweisen.

Herstellungsart und Anwendungsweise dieses Präparates stimmen in allen Punkten mit der Bereitungsweise und der Anwendung der gewöhnlichen Tuberkelbazillen-Emulsion überein, desgl. die Handelspackungen.

9. Tuberkulose-Sero-Vakzin.

Emulsion aus sensibilisierten Tuberkel-Bazillen (S. B. E.)

Ausgedehnte Versuche, welche in unserer Bakteriologischen Abteilung angestellt worden sind, haben den Beweis erbracht, daß es gelingt, bei Versuchstieren ein Serum herzustellen, welches einen namhaften Gehalt an Tuberkuloseimmunstoffen besitzt. Die bisher nachgewiesenen Tuberkuloseimmunstoffe, deren Bestimmung im Blutserum immunisierter Tiere zahlenmäßig möglich ist, sind folgende: 1. Agglutinine, 2. Bakteriotropine oder Opsonine, 3. spezifische Ambozeptoren oder Antituberkulin.

Es ist uns gelungen, den Nachweis zu führen, daß die Möglichkeit der Erzeugung und der Anhäufung dieser spezifischen Immunstoffe im Blutserum von Tieren nur dann möglich ist, wenn die Tiere durch geeignete Vorbehandlung tuberkulinempfänglich oder richtiger überempfindlich gemacht worden sind.

Es entstand die Frage, ob ein derartiges spezifisches Tuberkuloseimmunserum für die Behandlung der Tuberkulose des Menschen Verwendung finden könnte. Zur Beantwortung dieser Frage wären klinische Vorversuche erforderlich, welche bisher noch nicht angestellt worden sind. Im allgemeinen aber wird die serotherapeutische Behandlung einer chronischen Krankheit, wie sie die Tuberkulose darstellt, wenig Aussicht auf Erfolg darbieten. Sind es doch schon die zu befürchtenden anaphylaktischen Erscheinungen, welche eine dauernde Anwendung eines Heilserums als unzweckmäßig erscheinen lassen. Es war deshalb eine sehr glückliche Idee von Fritz Meyer in Berlin, der anregte, die in dem spezifischen Tuberkuloseserum enthaltenen Schutzstoffe auf die Tuberkelbazillen selbst zu fixieren, und die auf diese Art sensibilisierten Bazillen zur Behandlung der Tuberkulose zu verwenden.

Zur Herstellung dieser sensibilisierten Tuberkelbazillen verfahren wir folgendermaßen. Tuberkelbazillen vom Typus humanus werden auf einem Filter gesammelt und mit physiologischer Kochsalzlösung gründlich ausgewaschen. Die Bazillen werden hierauf in eine geeignete Menge von spezifischem Tuberkuloseimmunserum eingetragen und durch Schütteln mit Glasperlen zu feinster Verteilung gebracht. Das Schütteln mit Glasperlen wird solange fortgesetzt, bis alle Tuberkelbazillen vollkommen zertrümmert sind. Unterstützt wird diese Manipu-

lation dadurch, daß man das Gemisch von Serum und Bazillen längere Zeit auf 37° C erwärmt, wodurch, unter dem Einflusse des spezifischen Serums, bereits ein namhafter Zerfall der Tuberkelbazillen einzutreten pflegt. Nach der Zertrümmerung der Bazillen wird die Mischung zentrifugiert. Der Bodensatz wird wiederholt mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen, und schließlich mit 50%igem Glyzerinwasser zu einer Emulsion verarbeitet, welche in einem Kubikzentimeter 5 mg fester Substanz enthält.

Wir liefern:

Tuberkulose-Sero-Vakzin in Fläschchen zu 1 und 5 ccm,

ferner

Gebrauchsfertige Verdünnungen von 1:1000000; 1:100000; 1:10000; 1:1000; 1:100; 1:10 in Fläschchen zu 1 und 5 ccm.

Diagnostische Feststellung der Tuberkulose.

a) Subkutane Injektion. Zur Verwendung als diagnostisches Mittel muß das Alt-Tuberkulin in geeigneter Weise verdünnt werden. Es ist von Vorteil, die Lösungen des Tuberkulins vor dem Gebrauch frisch zu bereiten. Zu diesem Zwecke werden 4 trocken sterilisierte Reagenzzylinder, die man sofort mit Tuberkulinverdünnung I, II, III und IV bezeichnet, mit je 9 ccm Wasser gefüllt. Man setzt nun mit einer gut kalibrierten 1 Kubikzentimeter-Pipette 1 ccm des reinen Alt-Tuberkulins zu Röhrchen I. Dann enthält 1 ccm des Röhrchens I 100 mg oder richtiger 0,1 ccm Alt-Tuberkulin. Das Röhrchen II erhält 1 ccm aus dem Röhrchen I, so daß 1 ccm des Röhrchens II 10 mg, resp. 0,01 ccm Alt-Tuberkulin enthält. Die weiteren Verdünnungen werden in derselben Weise angestellt. Sollen die Verdünnungen nicht sofort verbraucht werden, so ist es von Vorteil, als Verdünnungsflüssigkeit eine 0,5%ige Karbolsäure-Lösung anzuwenden. Tuberkulin-Verdünnungstabelle siehe nebenstehend.

Von klinischer Seite wird in der letzten Zeit empfohlen, stets nur Bruchteile eines Kubikzenti-

Verdünnungstabelle für Alt-Tuberkulin.

Verdünnungsflüssigkeit = 0,5%ige Karbollösung (Acid. carbol. 0,5 g Aq. dest. ad 100 ccm).

1 ccm Tuberkulin	+ 9 ccm Karbollösung	= 10 ccm Tuberkulin-Verdünnung	I;	diese enthält in 1 ccm = 0,1 ccm	Tuberkulin
1 ccm Tuberkulin-Verdünnung I	+ 9 ccm Karbollösung	= 10 ccm Tuberkulin-Verdünnung	II;	diese enthält in 1 ccm = 0,01 ccm	Tuberkulin
1 ccm Tuberkulin-Verdünnung II	+ 9 ccm Karbollösung	= 10 ccm Tuberkulin-Verdünnung	III;	diese enthält in 1 ccm = 0,001 ccm	Tuberkulin
1 ccm Tuberkulin-Verdünnung III	+ 9 ccm Karbollösung	= 10 ccm Tuberkulin-Verdünnung	IV;	diese enthält in 1 ccm = 0,0001 ccm	Tuberkulin
1 ccm Tuberkulin-Verdünnung IV	+ 9 ccm Karbollösung	= 10 ccm Tuberkulin-Verdünnung	V;	diese enthält in 1 ccm = 0,00001 ccm	Tuberkulin

meters einzuspritzen, da durch große Flüssigkeitsmengen das Entstehen von Infiltraten begünstigt wird. Die Injektion erfolgt am besten in der Höhe des Schulterblattwinkels. Es empfiehlt sich, die Injektion des Morgens vorzunehmen, damit die Patienten nicht in der Nacht von der Reaktion überrascht werden. Der Patient soll sich möglichst ruhig verhalten. Die Temperatur soll dreistündlich gemessen werden. Nach Robert Koch gilt diejenige Reaktion als positiv, bei der die erreichte Temperatur um 0,5° höher ist als die Durchschnittstemperatur.

Koch selbst gibt nach seinen jüngsten Erfahrungen folgende Vorschrift für die diagnostische Tuberkulin-Injektion. Wenn der Kranke als geeignet befunden ist, erhält er vormittags unter die Haut des Rückens eine Injektion von 0,1 bis 1,0 mg Alt-Tuberkulin. Bei schwächlichen Menschen fängt man mit 0,1 mg an, bei kräftigen Personen mit voraussichtlich sehr geringen tuberkulösen Veränderungen kann man mit 1,0 mg beginnen. Erfolgt auf diese erste Einspritzung gar keine Temperatursteigerung, dann steigt man auf die doppelte Dosis, aber nicht schon am nächsten, sondern erst am übernächsten Tage. Tritt eine Temperaturerhöhung, sei es auch nur um $^1/_4$ Grad, ein, dann wird mit der Dosis nicht gestiegen, sondern, nachdem die Temperatur wieder zur Norm zurückgekehrt ist, dieselbe Dosis noch einmal gegeben. Sehr oft zeigt sich dann, daß die nunmehr eintretende zweite Reaktion, obwohl die Dosis die nämliche geblieben ist, doch stärker ausfällt als die erste. Es ist dies eine für die Tuberkulinwirkung ganz besonders charakteristische Erscheinung, und kann als ein untrügliches Zeichen von Tuberkulose gelten.

Nicht alle Kliniker haben diese von Koch aufgestellte Methodik beibehalten. So empfehlen beispielsweise Bandelier und Röpke folgende Steigerung der diagnostischen Tuberkulindosen. Von $^1/_{10}$ mg erster Dosis auf 1 mg als zweite Dosis, auf 5 mg als dritte Dosis und schließlich auf 10 mg als vierte und Enddosis. Dabei bleibe aber auf das genauste zu beobachten, daß die Dosis nur dann gesteigert werden darf, wenn die vorhergegangene Injektion keine Temperatursteigerung hervorgerufen hat. Ist die Temperatur auch nur um $^5/_{10}$ Grade gestiegen, so wird die Dosis nicht gesteigert, sondern in gleicher Höhe noch einmal gegeben, nachdem die Temperatur wieder zur Norm zurückgekehrt ist.

Als Grenzdosis, bis zu welcher eine Reaktion noch als spezifisch anzusehen ist, hat Koch 10 mg festgesetzt. Andere

Autoren sind hierbei zu weit größeren Dosen gelangt. So will beispielsweise Götsch die Diagnose auf Tuberkulose erst dann ausgeschlossen wissen, wenn auf 50 mg keine Reaktion erfolgt.

Bei Gelegenheit des Internationalen Tuberkulose-Kongresses in Paris im Jahre 1905 haben Möller, Löwenstein und Ostrowski für die Einführung einer einheitlichen Methode der diagnostischen Tuberkulinreaktion Vorschläge gemacht. Nach diesen Autoren sollte eine Steigerung der Dosis bei diagnostischen Tuberkulinimpfungen überhaupt nicht statthaben, sondern es sollten sofort $^1/_{10}$ mg eingespritzt werden, und diese Einspritzung, im Falle keine Reaktion erfolgt, 4 mal hintereinander wiederholt werden.

Eine diagnostische Tuberkulininjektion kann in allen Fällen zu Rate gezogen werden, in denen die Diagnose zweifelhaft ist. Fernerhin ist die diagnostische Impfung auch bei sicheren Fällen von Tuberkulose einer spezifischen Tuberkulinkur vorauszuschicken. Über die diagnostischen Tuberkulinimpfungen äußert sich Löwenstein dahin, daß er ernste Störungen oder gar Todesfälle niemals auf die Tuberkulininjektion habe zurückführen können, obwohl er über ein Material von ungefähr 20000 Einzelinjektionen verfügt. Namentlich sollen alle unangenehmen Störungen ausgeschlossen sein, wenn man sich der oben zitierten Methode bedient, bei welcher $^1/_{20}$ mg Tuberkulin wiederholt eingespritzt werden.

Als direkte Kontraindikationen sind Larynxtuberkulose, Herzfehler, Diabetes, Nephritis und Gravidität anzuführen.

Was die Allgemeinreaktion anlangt, so tritt dieselbe je nach der verabreichten Tuberkulindosis innerhalb von 8 bis 16 Stunden in die Erscheinung. Zunächst setzt dann ein mehr oder minder leichter Schüttelfrost ein, begleitet von Kopf- und Gliederschmerzen.

Lokal zeigt sich an der Injektionsstelle bereits nach 1 bis 2 Stunden eine Rötung, es bildet sich allmählich ein ungefähr zweipfennig- bis talergroßes Infiltrat, dessen Resorption mehrere Tage in Anspruch nehmen kann.

Das Maximum der Reaktion wird angezeigt durch lebhaften Schweißausbruch und Zurückgehen der subjektiven Beschwerden, wobei die Körpertemperatur wieder zur Norm sinkt. Meistens ist die ganze allgemeine Reaktion in 24 bis 36 Stunden abgelaufen. Ein leichtes Mattigkeitsgefühl, und bei tuberkulösen Lungenerkrankungen ein vermehrter Auswurf

pflegen die einzigen Folgen einer Tuberkulininjektion zu sein. Auch diese verschwinden in wenigen Tagen.

Bei Lupuskranken tritt außer der Allgemeinreaktion eine örtliche Reaktion auf. Dieselbe besteht in lebhafter Rötung und Schwellung der erkrankten Hautpartien. Es ist anzunehmen, daß die gleiche lokale Reaktion an allen tuberkulös erkrankten Organen zustande kommt, nur daß sich dieselbe der direkten Beobachtung entzieht.

b) Kutane Tuberkulinreaktion. Nach dem Vorschlage v. Pirquets soll man zur Feststellung der Tuberkulose folgendes Verfahren einschlagen. Die Innenseite des Unterarmes wird mit Äther gewaschen; aus einem Tropfgläschen werden 2 Tropfen Alt-Tuberkulin auf zwei Hautstellen aufgetropft, die 10 cm voneinander entfernt sind. Hierauf wird mit einem Impfbohrer zuerst in der Mitte zwischen den beiden Tropfen, dann innerhalb jedes derselben eine bohrende Skarifikation ausgeführt; auf die Tropfen werden einige Fasern Watte aufgelegt, damit sie nicht abfließen. Nach 10 Minuten kann die Watte entfernt werden. Ein Verband ist überflüssig.

Als Reagens verwendet v. Pirquet unverdünntes Kochsches Alt-Tuberkulin.

Der von Pirquet empfohlene Impfbohrer, welcher eine ganz gleichmäßige unblutige Skarifikation der Epidermis bewirkt, kann von dem Medizinischen Warenhaus A.-G., Berlin NW, Karlstraße 31, bezogen werden.

Impf- und Kontrollstelle zeigen zunächst ein gleichartiges Verhalten, welches von Pirquet als die (nicht spezifische) traumatische Reaktion bezeichnet wird. Innerhalb weniger Minuten entsteht eine kleine Quaddel. Sie umgibt sich bald mit einem zarten rosa Hofe, welcher nach einigen Stunden wieder verschwindet. Es bleibt eine kleine, nur wenig erhabene Rötung zurück, in deren Mitte sich an der Verletzungsstelle des Epithels ein stecknadelkopfgroßer Schorf bildet. Die Rötung in der unmittelbaren Umgebung ist nach 24 Stunden meistens noch deutlich zu sehen, später sieht man nur noch den kleinen braunen Schorf auf reaktionsloser Haut. Derselbe bleibt, je nach der Häufigkeit des Waschens, eine oder mehrere Wochen bestehen. Nach seinem Abfallen findet man eine stecknadelkopfgroße, helle Hautnarbe.

Impfstellen mit negativer Reaktion verhalten sich wie die Kontrollstellen, nur erscheinen sie in den ersten 24 Stunden ge-

quollen. Die Beurteilung von minimalen spezifischen Reaktionen erfordert große Übung; für den Ungeübten empfiehlt es sich, Reaktionen unter 5 mm Durchmesser als zweifelhaft anzusehen, und in einem solchen Falle die Impfung zu wiederholen, da sich bei der Wiederholung eine positive Reaktion verstärkt.

Die positive Reaktion gestaltet sich folgendermaßen. Die ersten Stunden vergehen ohne jede spezifische Wirkung des Tuberkulins. Die durch die traumatische Reaktion bedingte Rötung beginnt abzunehmen, bis ziemlich plötzlich ein neues Wachstum des roten Hofes beginnt. Die Dauer dieser Latenzzeit schwankt zwischen 3 Stunden und mehreren Tagen. In den meisten Fällen ist die Reaktion nach 24 Stunden schon voll entwickelt. Reaktionen, deren Latenz mehr als 24 Stunden beträgt, bezeichnet v. Pirquet als „torpid".

Normalerweise beginnt die entzündliche Reaktion als eine leichte, erhabene Rötung, die von der Verletzung ausgeht und rasch an Ausdehnung und Höhe zunimmt. Manchmal fehlt die Rötung ganz, so daß die Papel nur durch den Tastsinn oder bei seitlicher Beleuchtung erkennbar ist.

Die Begrenzung der Papel ist bald kreisrund, bald zackig, ausnahmsweise sieht man längere Ausläufer in der Richtung der Lymphgefäße.

Das Maximum der Reaktion wird gewöhnlich 48 Stunden nach der Impfung erreicht.

Wegen aller weiteren Einzelheiten dieser spezifischen Reaktion, deren Anwendung sich hauptsächlich bei jugendlichen Individuen empfiehlt, muß auf die Originalarbeiten v. Pirquets verwiesen werden.

Moro und Doganoff wiesen nach, daß bei tuberkulösen Personen auch ohne Verletzung der Epidermis durch das Einreiben mit Tuberkulinsalbe typische Reaktionen ausgelöst werden können. Diese Salbe wird hergestellt durch Vermischen gleicher Teile von Kochschem Alt-Tuberkulin und Lanolinum anhydricum. 24—48 Stunden nach der Einreibung entstehen bei tuberkulösen Personen zahlreiche miliare Knötchen auf geröteter Basis und bleiben einige Tage hindurch sichtbar.

Nach dem Vorschlage von Lignière und Berger wird diese Tuberkulinprobe als Dermoreaktion bezeichnet.

Im Anschluß an die Beobachtungen v. Pirquets beschreibt M. Ch. Mantoux eine ähnliche Hautreaktion, welcher er die Bezeichnung „Intradermo-réaction à la tuberculine" beilegte. In der Tribune Médicale vom 7. November 1908 bespricht

Hutinel diese Reaktion und rühmt ihr nach, daß sie in allen denjenigen Fällen mit Erfolg Anwendung finden kann, in denen die Anwendung einer subkutanen Tuberkulinprobe aus irgendwelchen Gründen kontraindiziert ist. Fernerhin soll die Intradermoreaktion der Kutan-Reaktion dadurch überlegen sein, daß sie eine größere Sicherheit der Diagnose darbietet und in zweifelhaften Fällen selbst dem Ungeübten ein sicheres Urteil über den Ausfall der Probe erlaubt.

Die Technik dieser Reaktion ist eine äußerst einfache. Man benötigt zur Anstellung der Probe nur eine kleine Pravaz-Spritze mit graduiertem Stempel und einer kurzen feinen Platin-Iridium-Kanüle. Als Tuberkulin-Lösung verwendet man eine Auflösung von glyzerinfreiem Trocken-Tuberkulin, welche $^{1}/_{1000}$ g Trocken-Tuberkulin und 0,01 g Novocain in 1 ccm Wasser oder physiologischer Kochsalzlösung enthält. Von dieser Lösung erhält der Patient $^{1}/_{20}$ ccm, also einen Tropfen in die Haut des Rückens oder die Vorderseite des Oberschenkels eingespritzt.

Bei positivem Ausfall der Reaktion erscheint schon nach wenigen Stunden ein geringes Infiltrat, welches nur durch die Palpation nachweisbar ist. Nach Verlauf von 24 Stunden ist die Injektionsstelle rosa gefärbt oder lebhaft gerötet. Nach weiteren 24 Stunden erreicht die Reaktion ihr Maximum.

Über die Brauchbarkeit dieser Reaktion zur diagnostischen Feststellung der Tuberkulose sind augenblicklich Versuche im Gange, namentlich auch darüber, ob die oben angeführte Konzentration der zur Reaktion zu verwendenden Tuberkulinlösung die richtige ist.

c) Konjunktival- oder Ophthalmoreaktion. Nachdem durch die Beobachtungen v. Pirquets die Überempfindlichkeit der Epidermis gegen das Tuberkulin festgestellt worden war, kam Wolff-Eisner in Berlin, und unabhängig von ihm Calmette in Lille auf den Gedanken, auch die Konjunktiva tuberkulöser Personen auf ihr Verhalten gegen Tuberkulin zu prüfen. Wolff-Eisner machte sehr bald die Mitteilung, daß das Tuberkulin bei tuberkulösen Personen einen heftigen Reiz auf die Konjunktiva ausübt, während bei gesunden Personen diese Reaktion ausbleibt. Calmette war es, welcher zuerst auf die Bedeutung dieser Überempfindlichkeitsreaktion für die Diagnose der Tuberkulose hinwies und eine Methode für die praktische Anwendung dieser Reaktion ausarbeitete.

In der Absicht, die Reizwirkung des Glyzerins, welches einen Hauptbestandteil des Alt-Tuberkulins ausmacht, auszuschließen, schlug Calmette vor, an Stelle des flüssigen Alt-Tuberkulins, Lösungen des glyzerinfreien Trockenpräparates zu verwenden, das man aus dem Alt-Tuberkulin durch Alkoholfällung erhält. Calmette verwandte anfänglich eine 1%ige Lösung dieses Trockenpräparates, während Wolff-Eisner zu seinen ersten Reaktionen eine 10%ige Lösung von Alt-Tuberkulin benutzte.

Bezüglich der Ausführung der Probe gibt Calmette an, daß man 1 bis 2 Tropfen Tuberkulinlösung möglichst in der Nähe des inneren Augenwinkels auf die Bindehaut eines Auges bringen soll. Danach hält man für kurze Zeit die Augenlider auseinander. Das andere Auge dient als Kontrolle.

Beim gesunden Menschen entsteht infolge der Einträufelung des Tuberkulins höchstens eine geringe Rötung, welche bereits nach 6 Stunden verschwunden ist.

Bei tuberkulösen Personen tritt 3 bis 6 Stunden, seltener 12 bis 24 Stunden nach der Instillation eine Hyperämie der Bindehaut ein, welche hauptsächlich das untere Lid, die unteren Teile des Bulbus und in charakteristischer Weise die Karunkel und die halbmondförmige Falte ergreift. Die Rötung ist gewöhnlich von leichter Schwellung und Sekretion begleitet. Bei intensiveren Reaktionen wird schleimig fibrinöses Exsudat sezerniert.

Was die Intensität der Reaktion anbelangt, so müssen nach Citron 3 Grade unterschieden werden:

1. Rötung nur an der Karunkel und an der inneren Seite des unteren Lides,

2. außerdem auch am Augapfel,

3. eiterige Konjunktivitis und anderweitige stärkere Grade der Reaktion.

Das Maximum der Reaktion wird schon nach 10 bis 12 Stunden erreicht, danach erfolgt in der Regel allmähliches Abklingen der Erscheinungen.

Temperatursteigerungen sind nur sehr selten beobachtet worden, auch fehlen sogenannte Herdreaktionen. Schädliche Nebenwirkungen, abgesehen von den Reaktionen am Auge, sind niemals beobachtet worden, jedoch liegen Berichte darüber vor, daß die Erscheinungen am Auge manches Mal von erschreckender Heftigkeit sein können. Namentlich in der ersten Zeit, als sich die Methode gewissermaßen noch

im Versuchsstadium befand, wurde häufig über die Heftigkeit der Reaktion Klage geführt. Zum Teil erklärten sich diese heftigen Reaktionen aus der Anwendung viel zu starker Tuberkulinlösungen.

Auf Grund dieser Berichte sahen wir uns veranlaßt, die Konzentration der von uns unter der Bezeichnung Tuberkulose-Diagnostikum „Hoechst" gelieferten gebrauchsfertigen Lösung zur Anstellung der Ophthalmoreaktion gegen den von Calmette festgesetzten Wert sehr bedeutend zu erniedrigen. Unsere Lösung enthält neuerdings nur 0,01 g Trockentuberkulin in 100 Teilen Wasser. In einem Kubikzentimeter enthält diese Lösung also 1/10 mg Trockenpräparat oder 0,01 g Alt-Tuberkulin. Unsere Lösung entspricht demnach einer 1%igen Alt-Tuberkulinverdünnung.

Zur Vermeidung heftiger Reaktionen schlägt Eppenstein vor, die Reaktion sukzessive mit ansteigender Dosis auszulösen. Man soll hierzu bei Kindern mit 1/4 %igen, und bei Erwachsenen mit 1%igen Alt-Tuberkulin-Lösungen beginnen. Wenn die Reaktion negativ ausgefallen ist, gibt man 2%ige, und bei nochmaligem negativen Ausfall verwendet man eine 4%ige Tuberkulin-Lösung. Eppenstein verwendet abwechselnd beide Augen seiner Patienten. Zu dieser Vorsichtsmaßregel wird er dadurch gezwungen, daß bei wiederholter Einträuflung in dasselbe Auge äußerst heftige sekundäre Reaktionen ausgelöst werden können.

Auch unsere gebrauchsfertige Lösung läßt sich zu der Probe nach Eppenstein verwenden, indem man aus dem Tropfgläschen einen Tropfen entnimmt und denselben auf einen gut gereinigten Objektträger fallen läßt, hierzu einen Tropfen sterilen Wassers bringt und von dieser Mischung einen Tropfen zur Anstellung der Reaktion bei Kindern verwendet. Bei Erwachsenen kann man sukzessive 1, 2, 3 und 4 Tropfen direkt aus dem Tropfgläschen entnehmen. (Rezepte siehe Pag. 748.)

Klinische Erfahrungen über die diagnostischen Tuberkulinproben.

Die diagnostische Verwendung des Tuberkulins stützt sich bekanntlich auf die Tatsache, welche Koch bereits in seinen allerersten Mitteilungen über das Tuberkulin als äußerst wichtig hervorhob, daß nämlich das Tuberkulin bei subkutaner Einverleibung für den gesunden Organismus eine völlig in-

differente Substanz ist, während es für tuberkulös erkrankte Individuen ein äußerst starkes Gift bedeutet.

Nachdem diese Tatsache von Koch hauptsächlich durch das Tierexperiment festgelegt worden war, wurde dieselbe durch einen umfangreichen Versuch, welcher auf Veranlassung des Preußischen Ministeriums angestellt wurde, auch für den Menschen als zutreffend nachgewiesen. Über die Ergebnisse dieses Versuches berichtet Guttstadt. In der kurzen Zeit von zwei Monaten wurde die subkutane Tuberkulinprobe an nicht weniger als 1070 Personen ausgeführt. Es zeigte sich, daß nur solche Personen auf die Injektionen mit Temperatursteigerungen und den charakteristischen Nebenbefunden reagierten, welche bereits durch die klinische Diagnose als tuberkulös bezeichnet worden waren. Trotz dieser überzeugenden Tatsache hat sich die diagnostische Tuberkulinreaktion doch nur sehr schwer in die humanitäre Praxis einbürgern können. Es waren eigentlich nur die Chirurgen, welche für die Wichtigkeit der Tuberkulinprobe von Anbeginn an eintraten, während die Internisten sich vollkommen ablehnend verhielten, bis im Jahre 1899 eine Veröffentlichung Becks einen Umschwung zugunsten der Kochschen Lehre veranlaßte.

In den Jahren 1891 bis 1899 wurden in dem Kgl. Institut für Infektionskrankheiten zu Berlin 2508 Personen zu diagnostischen Zwecken mit Tuberkulin behandelt. Die Reaktion hatte in 1525 Fällen ein positives Ergebnis. Von diesen 1525 Personen war nur bei 371 durch die bisher üblichen physikalischen oder bakteriologischen Methoden Tuberkulose mit Sicherheit nachweisbar gewesen. Mehr als die Hälfte der untersuchten Personen litt an einer versteckten oder latenten Tuberkulose, deren Nachweis nur durch die Anwendung der Tuberkulinprobe ermöglicht worden war.

Gleichzeitig wurde hierbei die Beobachtung gemacht, daß die diagnostische Tuberkulinbehandlung bei allen Personen ohne jede störenden oder verhängnisvollen Nebenwirkungen verlief, daß sie weder eine Verschlimmerung noch ein Fortschreiten der bereits vorhandenen tuberkulösen Prozesse zum Gefolge hatte.

Aus diesem kurzen Berichte geht hervor, welche große Bedeutung dem Tuberkulin als dem zuverlässigsten diagnostischen Hilfsmittel bei der Konstatierung des Frühstadiums der Tuberkulose und der latenten Tuberkulose beizumessen ist. Gerade durch die Einführung der spezifischen Heil-

methoden Kochs ist die diagnostische Feststellung des Anfangsstadiums der Tuberkulose von der größten Bedeutung, denn eine jede spezifische Behandlung wird um so mehr Aussicht auf Erfolg haben, je früher sie zur Anwendung kommt. Fernerhin aber ist die diagnostische Anwendung des Tuberkulins für die praktische Durchführung der Heilstätten-Behandlung der Tuberkulose von großem Wert. Die sämtlichen klinischen Untersuchungsmethoden versagen in zweifelhaften Fällen unter Umständen, und es liegt hierdurch stets die Gefahr vor, daß entweder wirklich Tuberkulöse von der Aufnahme in die Heilstätten ausgeschlossen, oder nicht Tuberkulöse irrtümlich in die Anstalten aufgenommen werden. Diese Möglichkeit würde naturgemäß den Wert des Heilstättenwesens überhaupt illusorisch machen, wenn Koch mit dem Tuberkulin dem Arzte nicht ein zuverlässiges Hilfsmittel an die Hand gegeben hätte, die Tuberkulose in allen Stadien mit Sicherheit zu erkennen, und tuberkulosefreie Individuen von dem für sie Gefahr bringenden Verkehr mit wirklich tuberkulös Erkrankten auszuschließen. Aus diesem Grunde dürfte die Forderung Bandeliers durchaus berechtigt sein, daß die Tuberkulinprobe bei der Untersuchung Tuberkulöser oder tuberkuloseverdächtiger Personen ganz allgemein eingeführt werden sollte.

Was nun die übrigen von uns kurz besprochenen Methoden zur diagnostischen Feststellung der Tuberkulose anlangt, so ist die wichtigste Frage hierbei, ob die bei diesen Methoden ausgelösten Reaktionen einen tatsächlichen Anspruch auf Spezifität besitzen. Zur Beantwortung dieser Frage sind vor allem die Sektionsbefunde berufen, welche an mit Tuberkulin geprüften Personen gemacht worden sind, außerdem erscheint es notwendig, die Resultate dieser neueren Methoden immer wieder durch den Vergleich mit den älteren diagnostischen Hilfsmitteln, also mit der subkutanen Tuberkulininjektion, mit dem Ausfall der bakteriologischen und physikalischen Untersuchung, mit dem Nachweis von Agglutininen und komplementbindenden Substanzen zu vergleichen.

Die bisher vorliegenden Berichte über Sektionen von solchen Personen, welche bei Lebzeiten mit der Kutan- oder Ophthalmo-Reaktion auf Tuberkulose geprüft worden waren, sprechen entschieden für die Spezifität und Zuverlässigkeit der Reaktionen, und es ist zu erwarten, daß sich dieselben bei der Bequemlichkeit ihrer Anwendung bald eine allgemeine Verbreitung erwerben werden.

Verwendung der Tuberkulose-Präparate zur Heilung der Tuberkulose des Menschen.

Für die Behandlung mit spezifischen Tuberkulose-Präparaten ist es Vorbedingung, daß die Diagnose absolut sichergestellt ist. In denjenigen Fällen, in welchen die Tuberkulose mit anderen Krankheiten kompliziert ist, wird von einer spezifischen Tuberkulinkur im allgemeinen Abstand genommen werden müssen. Vor allem darf beim Bestehen von Erkrankungen des Herzens und der Nieren, beim Bestehen von Gravidität, Epilepsie und Diabetes an eine spezifische Tuberkulinkur nicht gedacht werden. Auszuschließen sind fernerhin Fälle mit andauernden Temperatursteigerungen; auch Fälle mit frischen Erkrankungen der Pleura mahnen zur Vorsicht. Dagegen können Neurastheniker und Patienten mit wiederkehrenden Blutungen gefahrlos einer Tuberkulinkur unterworfen werden.

Einer jeden spezifischen Tuberkulinbehandlung sollte eine diagnostische Tuberkulinprobe vorausgehen und zwar, nicht nur um hierdurch die Diagnose sicher zu stellen, sondern auch um einen Anhaltspunkt für die geeignete Anfangsdosis zu gewinnen, welche man zu der ersten therapeutischen Einspritzung verwenden muß.

Was nun die Wahl des Präparates anlangt, so lassen sich hierüber nur Ratschläge ganz allgemeiner Natur erteilen, weil die Diskussion über die Leistungsfähigkeit der einzelnen Präparate noch lange nicht geschlossen ist.

Die Initialstadien der Tuberkulose werden wohl am zweckmäßigsten und einfachsten der Behandlung mit Alt-Tuberkulin unterworfen werden, während vorgeschrittenere, und namentlich Fälle von mehr chronischem Charakter besser durch die Tuberkelbazillen-Emulsion beeinflußt werden können. Zur Behandlung sehr diffiziler Fälle, bei welchen das Alt-Tuberkulin schlecht vertragen wird und welche auf jede Einspritzung mit anhaltenden, heftigen Fieberreaktionen antworten, wird sich im allgemeinen das Tuberkulin T. R. am besten eignen. Außerdem ist bei solchen Fällen an die Verwendung der in ihrer Wirkung sehr milden Präparate T. O. A. oder P. T. O. zu denken.

Was die Behandlung mit Alt-Tuberkulin betrifft, so beginnen viele Autoren mit ungemein kleinen Dosen, während andere, wie z. B. Petruschky, $^{1}/_{10}$ mg Alt-Tuberkulin als An-

fangsdosis verwenden. Bezüglich der Steigerung der Dosen ist im allgemeinen soviel zu sagen, daß es nicht ratsam ist, dieselbe Dosis sehr häufig hintereinander einzuspritzen, da hierdurch leicht Überempfindlichkeit hervorgerufen wird. Nach der Reaktion läßt man dem Organismus eine Zeit der Erholung, die nach der Beurteilung des Falles zu bemessen ist. Nach dem Abklingen sämtlicher Symptome und der eingetretenen Erholung verabreicht man dieselbe Dosis noch einmal oder steigert die Dosis in geringem Maße. Es hat sich gezeigt, daß ein Zurückgehen mit der Dosis nicht empfehlenswert erscheint, da hierdurch wieder die Gefahr der Erzeugung einer Überempfindlichkeit geschaffen wird (Löwenstein).

Die Behandlung mit Alt-Tuberkulin kann als beendet angesehen werden, wenn der Patient eine Dosis von 0,5 ccm Alt-Tuberkulin ohne besondere Reaktion vertragen hat. Manche Autoren, z. B. Löwenstein, gehen sogar bis zu 1 ccm des reinen Alt-Tuberkulins und heben hervor, daß sie niemals ernstere Allgemeinerscheinungen nach dieser hohen Dosis beobachtet haben. Die Schlußdosis kann man einige Male wiederholen und zwar solange, wie noch Reaktionen irgendwelcher Art beobachtet werden.

Petruschky hat darauf hingewiesen, daß man den Patienten immer bei einer gewissen Immunität gegen Tuberkulin halten solle, und empfiehlt für diesen Zweck eine Tuberkulinbehandlung in Etappen von 3 bis 7 Monaten, weil innerhalb dieser Zeit die Tuberkulinimmunität wesentlich zurückzugehen pflegt. Nach Petruschky ist es nicht notwendig, bei der Behandlung über eine Schlußdosis von 0,1 ccm Alt-Tuberkulin hinauszugehen, jedoch sind auch hierfür die individuellen Verhältnisse bei einem jeden Falle maßgebend.

Es gibt Patienten, welche sich für die Tuberkulinbehandlung überhaupt nicht eignen und bei welchen das Auftreten ganz bestimmter Erscheinungen zu einer Unterbrechung der Kur zwingt. Diese Erscheinungen bestehen in Temperatursteigerungen mit großen Tagesausschlägen, dauernder Gewichtsabnahme, Herzstörungen, welche in der Regel rein funktioneller Natur sind.

Der behandelnde Arzt wird häufig gezwungen, sehr große Pausen zwischen den einzelnen Injektionen eintreten zu lassen, um starke Reaktionen zu vermeiden, weil starke Allgemeinreaktionen den erkrankten Organismus ungemein schwächen und für das Fortschreiten der Immunisierung nachteilig sind.

Durch die Einwirkung des Tuberkulins wird in dem Organismus des Patienten Immunität erzeugt. Diese Immunität richtet sich in erster Linie gegen das Tuberkulin. Es entsteht nun die Frage, ob Tuberkulinimmunität mit der Immunität gegen den Tuberkelbazillus überhaupt identisch ist. Trotz der umfangreichen Versuche in dieser Richtung kann diese Frage immer noch nicht definitiv beantwortet werden.

In den Mechanismus der Immunität gegen die Tuberkulose haben wir durch die Arbeiten des letzten Jahrzehntes gründlichere Einblicke gewonnen, indem wir wenigstens eine Anzahl von Tuberkuloseimmunstoffen kennen gelernt haben, und Methoden ausfindig gemacht worden sind, diese Immunstoffe nicht nur qualitativ nachzuweisen, sondern auch quantitativ zu bewerten.

Die Agglutinine haben wir bereits bei der Besprechung der Tuberkelbazillen-Emulsion erwähnt. Die Befunde Kochs auf diesem Gebiete sind von zahlreichen Autoren bestätigt worden. Eine andere Frage ist es, ob der Nachweis der Agglutinine für die Beurteilung des Immunitätsgrades bei einem Patienten tatsächlich den hohen Wert besitzt, welcher ihm von Koch beigemessen wurde. Durch die Untersuchungen der letzten Jahre hat es sich herausgestellt, daß die Agglutinine wohl gleichzeitig mit den eigentlichen Immunstoffen entstehen, daß sie aber durchaus nicht identisch mit denselben sind. Es kann infolgedessen der Gehalt eines Serums an Agglutininen nicht mehr als der zahlenmäßige Ausdruck der Immunität gelten.

Eine weitere Methode zum Nachweis von spezifischen Immunstoffen im Blutserum tuberkulöser Patienten ist gegenwärtig hauptsächlich in England sehr verbreitet. Es ist dies die Bestimmung des Opsoningehaltes des Blutes nach Wright. Das Serum des spezifisch behandelten Patienten verändert Tuberkelbazillen derartig, daß dieselben in vitro von Leukozyten aufgenommen werden. Diese Fähigkeit des Blutserums Tuberkulöser findet nach Wrights Methode einen zahlenmäßigen Ausdruck durch die Bestimmung des opsonischen Index, welche durch den Vergleich mit der phagozytären Wirkung von normalem Blutserum gewonnen wird. Wright, Bulloch und andere Autoren haben die Schwankungen des opsonischen Index für eine Richtschnur bei therapeutischer Anwendung spezifischer Tuberkulosepräparate erklärt. Sie stützen sich hierbei auf die Beobachtung, daß nach jeder Injektion von Tuberkulin (Tuberkelbazillen-Emulsion) die Menge

der Opsonine im Serum abnimmt, indem durch das injizierte Tuberkulin ein Teil der im Blutserum vorhandenen Opsonine gebunden wird. Diesen Zustand der Abnahme der Opsonine nennen die Autoren die negative Phase. Das Abklingen dieses Zustandes muß abgewartet werden, bevor die nächste Injektion vorgenommen wird. Wegen der sehr komplizierten Technik der Opsoninbestimmung dürfte dieselbe schwerlich berufen sein, eine allgemeine Anwendung zu finden.

Weit mehr Aussicht, in der spezifischen Tuberkulinbehandlung eine wichtige Rolle zu spielen, hat die Bestimmung spezifischer Ambozeptoren nach der Komplementbindungsmethode von Bordet und Gengou.

Von Wassermann und Bruck wurde der Nachweis geliefert, daß mit Hilfe der Komplementablenkung der Nachweis minimaler Quantitäten gelöster Bakteriensubstanzen und andererseits der entsprechenden Antikörper erbracht werden kann. Die Technik dieser Methode besteht darin, daß man Tuberkulin und Serum der Patienten in abgestuften Mengen mischt und zu jeder dieser Mischungen 0,1 ccm eines frischen d. h. komplementhaltigen normalen Meerschweinchen-Serums hinzufügt. Nach einstündigem Verweilen bei 37° C. fügt man zu jeder dieser Mischungen ein durch Erwärmen inaktiviertes spezifisches hämolytisches Serum und eine bestimmte Quantität einer Emulsion roter Blutkörperchen hinzu, für welche das betreffende Serum hämolytische Eigenschaften besitzt. Die hämolytische Kraft des Serums muß natürlich vorher genau bestimmt worden sein. Sind in dem zu untersuchenden Serum spezifische Ambozeptoren enthalten, so verbinden sie sich einerseits mit dem Tuberkulin, andererseits mit dem Komplement des normalen Meerschweinchenserums. Infolgedessen bleibt die Lösung der zugesetzten roten Blutkörperchen aus, da zum Zustandekommen der hämolytischen Wirkung des spezifischen hämolytischen Serums die Mitwirkung von freiem Komplement erforderlich ist.

Mit Hilfe dieser Methode vermochten Wassermann und Bruck im Blute tuberkulöser Menschen Antituberkuline wenigstens in den Fällen nachzuweisen, welche mit spezifischen Tuberkulose-Mitteln behandelt worden waren.

Durch die Bestimmung des Gehaltes an Antituberkulin im Blutserum spezifisch behandelter Patienten ist dem Arzte ein sicheres Mittel an die Hand gegeben, sich jederzeit von dem Stande der Immunisierung überzeugen zu können. Nur

ist hierbei zu beachten, daß in dem Gehalt an spezifischen Immunstoffen sicherlich ebensolche Schwankungen eintreten werden, wie solche von Wright und seinen Schülern für den Opsoningehalt des Blutserums tuberkulöser Patienten festgestellt worden sind. Auch ist darauf Rücksicht zu nehmen, daß in einzelnen Fällen eine beobachtete positive Komplementbindung nicht durch die Verankerung eines spezifischen Ambozeptors sondern durch freies Tuberkulin herbeigeführt werden kann, da das Tuberkulin als solches, wenigstens in hohen Dosen, an sich komplementbindend ist. Geeignet angestellte Kontrollreihen werden vor derartigen Irrtümern schützen.

Für die Identität der Tuberkulinimmunität, mit der Immunität gegen den Tuberkelbazillus selbst sprechen vor allen Dingen die Veränderungen, welche die Immunisierung mit Alt-Tuberkulin in dem ganzen Krankheitsbild spezifisch behandelter Patienten hervorrufen. Verträgt ein tuberkulöser Organismus einmal größere Dosen von Tuberkulin, so verschwinden zunächst alle Krankheitssymptome, welche als Intoxikationserscheinungen gedeutet werden müssen. Vor allen Dingen geht bei den Kranken das Krankheitsgefühl verloren. Auffallenderweise geht mit einer solchen Besserung des Allgemeinbefindens das Schwinden der Tuberkelbazillen aus dem Sputum Lungenkranker nicht Hand in Hand. Der Bazillenbefund kann noch viele Monate hindurch positiv bleiben, ohne daß die betreffende Person irgend einen krankhaften Eindruck macht. Solche Personen müssen offenbar den sogenannten Bazillenträgern an die Seite gestellt werden, die wir bei vielen anderen Krankheiten, wie z. B. Typhus, Dysenterie, Diphtherie beobachten können.

Eine große Anzahl von Autoren, wie z. B. Petruschky, Moeller, Turban, Spengler, Bandelier, Aufrecht, Hager, Götsch, Kremser, Rappoport, Röpke, Löwenstein und viele andere berichten übereinstimmend, daß die Heilung der Tuberkulose unter dem Einfluß des Alt-Tuberkulins viel leichter zustande kommt, als durch die diätetische und hygienische Kur ohne spezifische Behandlung. Besonders charakteristisch für die Wirkung des Tuberkulins ist es, daß das Fortschreiten der Besserung auch noch lange Zeit nach Beendigung der eigentlichen Kur anhält.

Auch über die Resultate, welche bei der Verwendung der übrigen Kochschen Präparate bisher erzielt worden sind, liegen bereits Berichte vor.

Über günstige Resultate, die durch Anwendung des Tuberkulin T. R. bei Lungentuberkulose erzielt wurden, berichten Spengler, Schröder, Spiegel, Stempel, Stark, Peters, Reinhold, Huber und Raude. Die Berichte aller dieser Autoren stimmen darin überein, daß im Verlaufe der Behandlung mit Tuberkulin T. R. niemals störende Nebenwirkungen oder Schädigungen beobachtet worden sind, und daß es für gewöhnlich bei der Kur mit diesem Präparate niemals zu so heftigen Reaktionen kommt, wie sie beim Alt-Tuberkulin auftreten können. Im allgemeinen lauten die Berichte ungemein günstig.

Ganz besonders wertvoll für die Beurteilung der Leistungsfähigkeit des Tuberkulin T. R. sind die Veröffentlichungen von Doutrelepont, von v. Hippel und deren Schülern. Sie berichten über Fälle von Lupus und von Tuberkulose der Iris, welche für eine objektive Beurteilung aus dem Grunde ganz besonders geeignet sind, da hier die Einwirkung des spezifischen Mittels am eindeutigsten ist. Zwei Schüler von Doutrelepont, nämlich Napp und Grouven, teilten die Beobachtungen an 51 Lupusfällen mit, wobei sie zu dem Resultat gelangten, daß das Tuberkulin T. R. wohl verdient, bei gleichzeitig nebenhergehender rationeller lokaler Behandlung als unterstützendes Mittel angewendet zu werden. Das T. R. beansprucht ohne Zweifel einen hervorragenden Platz unter den Mitteln zur Bekämpfung der Hauttuberkulose, wenn es auch allein nicht imstande ist, eine radikale und definitive Heilung zu ermöglichen.

Während v. Hippel und seine Schüler schon durch Alt-Tuberkulin eine günstige Beeinflussung der Iristuberkulose konstatiert hatten, lieferte ihnen die Behandlung mit Tuberkulin T. R. geradezu überraschende Resultate. So berichtet Schick über ausgezeichnete Resultate, welche in neuerer Zeit von anderen, wie Elsässer und Dörschlag, durchaus bestätigt werden.

Auch die sogenannte chirurgische Tuberkulose wird durch das Tuberkulin T. R. günstig beeinflußt.

Was die Tuberkelbazillen-Emulsion anlangt, so empfiehlt Koch, die Behandlung mit 0,5 ccm einer Verdünnung von 1:1000 zu beginnen. Die ersten Injektionen können rasch hintereinander vorgenommen werden, da in der Regel stärkere Reaktionen ausbleiben; nur in den Fällen, in denen durch eine vorausgehende diagnostische Injektion von Alt-Tuberkulin Überempfindlichkeit erzeugt worden ist, pflegen Reaktionen auch auf sehr minimale Dosen der Tuberkelbazillen-Emulsion

einzutreten. Koch betrachtet die Immunisierung erst dann als abgeschlossen, wenn der Patient 4 ccm des unverdünnten Präparates reaktionslos vertragen hat. Die Reaktionen pflegen im allgemeinen in 24 Stunden abzulaufen. Alle Injektionen werden gut vertragen, ja, Löwenstein berichtet sogar über Fälle, in welchen die Bazillen-Emulsion selbst intravenös eingespritzt worden ist, ohne daß stärkere Reaktionen eintraten oder bedrohliche Allgemeinerscheinungen beobachtet wurden. Zu der intravenösen Applikationsweise sah sich Loewenstein veranlaßt durch die Beobachtung, daß gerade bei den Injektionen der Tuberkelbazillen-Emulsion sehr häufig unangenehme Infiltrate auftreten, welche oft die Größe eines Fünfmarkstückes erreichen, und deren Resorption verhältnismäßig lange Zeit in Anspruch nimmt.

Bandelier berichtet über 37 mit Tuberkelbazillen-Emulsion behandelte Fälle. Nach seinen Erfahrungen gelingt es, bei Patienten, deren Sputum bazillenhaltig ist, die Tuberkelbazillen vollständig zum Schwinden zu bringen. Er ist der Ansicht, daß man imstande ist, bei ausreichend langer Behandlung mit Tuberkelbazillen-Emulsion die Tuberkulose leichteren Grades mit absoluter Sicherheit, und diejenige schweren Grades selbst noch bei einem bedeutenden Prozentsatze zu heilen.

In neuerer Zeit empfiehlt auch v. Hippel und seine Schule die Tuberkelbazillen-Emulsion zur Behandlung der Iris-Tuberkulose.

Schließlich müssen noch einige Worte der Behandlungsmethode Wrights gewidmet werden, weil diese Methode nicht nur in England, sondern auch in anderen Ländern zahlreiche Anhänger gewonnen hat. Bei der Behandlungsweise Wrights, welche unter der Bezeichnung „Opsonic Treatment" außerordentlich populär geworden ist, wird ausschließlich Tuberkelbazillen-Emulsion verwandt, und zwar ist es Wrights Grundsatz, das Präparat in äußerst geringen Dosen anzuwenden. Er beginnt die Behandlung oft mit dem millionsten Teil eines Kubikzentimeters, erhöht die Dosen nur sehr vorsichtig und sieht die Behandlung als beendet an, wenn er bis zu $^1/_{500}$ oder $^1/_{100}$ ccm gelangt ist.

Koch selbst hat sich wiederholt dahin ausgesprochen, daß der Tuberkelbazillen-Emulsion vor allen anderen Tuberkulose-Präparaten der Vorzug zu geben ist, da ja in diesem Präparat alle Bestandteile der Tuberkelbazillen enthalten sind, und da-

her von der therapeutischen Verwendung desselben zu erwarten ist, daß es eine Immunität gegen den Tuberkelbazillus selbst und gegen das Tuberkulin auszulösen vermag.

In einem Vortrage, gehalten in der medizinischen Gesellschaft zu Berlin im November des Jahres 1909 hat J. Citron seine Ansichten über die Verwendung der verschiedenen Tuberkulose-Präparate zur Heilung der Tuberkulose ausgesprochen. In den einleitenden Worten zu diesem Vortrage macht Citron darauf aufmerksam, daß zwischen Präparaten vom Typus des Alt-Tuberkulins und den neueren Tuberkulose-Präparaten, zu deren Bereitung die Leibessubstanz der Tuberkelbazillen ausschließlich Verwendung findet, ein scharfer Unterschied hinsichtlich ihrer Beeinflussung der tuberkulösen Prozesse besteht. Während das Alt-Tuberkulin stärkere Herdreaktionen hervorruft, bewirken die letzteren eine vielseitigere Immunität. Citron gibt deshalb, da die Schätzung der Herdreaktion sehr schwierig ist, für alle generalisierten Fälle, insbesondere für die Lungentuberkulose, der Tuberkelbazillen-Emulsion den Vorzug.

Die Tuberkelbazillen-Emulsion hat nach den neuesten Erfahrungen nur den einen Nachteil, daß die Injektion größerer Mengen des Präparates schmerzhafte Infiltrate hervorruft. Zur Überwindung dieser Schwierigkeit hat Citron ausgedehnte Versuche mit der Hoechster Emulsion aus sensibilisierten Tuberkelbazillen angestellt. Er beobachtete hierbei, daß die Infiltratbildung auf ein Minimum beschränkt war, und daß das Präparat von den meisten Tuberkulösen fast reaktionslos vertragen wurde.

Was die Dosierung der S. B. E. anlangt, so hält Citron es auf jeden Fall für zweckmäßig, mit den kleinsten Dosen, und zwar mit der Verdünnung von 1:1 000 000 zu beginnen. Nach jeder Injektion verlangt Citron je nach dem Falle eine Ruhepause von 5, 6, 8 und noch mehr Tagen. Bei dieser Art des Vorgehens wird es ermöglicht, selbst große Sprünge zwischen den einzelnen Dosen zu machen, ohne daß bei dem Patienten eine Reaktion ausgelöst wird.

Die Resultate, welche Citron bisher mit der Emulsion aus sensibilisierten Tuberkelbazillen (S. B. E.) erzielte, sind derartig günstig, daß sie dazu berechtigen, dieses neue Präparat zur therapeutischen Verwertung zu empfehlen.

Rezepte.

Verordnung	Indikationen	Verordnung	Indikationen
Rp. (1) Tuberculin. Kochi DS. Zur kutanen Tuberkulinreaktion nach v. Pirquet. Je 1 Tropfen davon auf zwei leicht skarifizierte Hautstellen aufzuträufeln.		Rp. (4) Tuberculin. Kochi Lanolin. anhydric. āā 2,5 M. f. ungt. DS. Tuberkulinsalbe zur Dermoreaktion nach Moro. Erbsengroß ½—1 Minute lang auf die Bauch- oder Brusthaut zu verreiben.	
Rp. (2) Tuberculin. sicc. „Höchst" 0,005 Sol. Natr. chlorat. (0,9%) 3,5 Acid. boric. . . . 0,75 MDS. Zur Ophthalmo-Reaktion nach Wolff-Eisner u. Calmette. 1—2 Tropfen in das innere Auge zu instillieren.	Zur diagnostischen Feststellung der Tuberkulose.	Rp. (5) Tuberculin. sicc. „Höchst" sine Glycerino . 0,0002 Veronacin . . . . 0,01 Sol. Natr. chlorat. (0,8%) . . . . . 1,0 MDS. Zur intradermalen Injektion nach Mantoux. 1 Tropfen in die Haut des Rückens, oder die Vorderseite des Schenkels zu injizieren.	Zur diagnostischen Feststellung der Tuberkulose.
Rp. (3) Tuberculin. Kochi . 0,2 Vaselin. americ. alb. 10,0 M. f. ungt. DS. Zur Ophthalmo-Reaktion nach Wolff-Eisner.			

Literaturauszug über Tuberkulinpräparate.

Koch, Über Tuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, No. 7.

Koch, Weitere Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1890, Extraausgabe.

Koch, Fortsetzung der Mitteilungen über ein Heilmittel gegen Tuberkulose. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 3.

Aufrecht, Kochs Tuberkulosebehandlung. Deutsches Archiv für klinische Medizin 1891, No. 1.

Bardenheuer, Bericht über 100 nach Koch behandelte chirurgische Fälle. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 5.

Doutrelepont, Demonstration von mittels Tuberkulin behandelten Lupusfällen. Sitzung der niederrheinischen Gesellschaft für Natur- und Heilkunde vom 19. Januar 1891. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 9.

Rosenthal, Weitere Mitteilungen über die Behandlung des Lupus nach Koch. Berliner klinische Wochenschrift 1891, No. 6.

Sattler, Über die Behandlung der verschiedenen Formen der Konjunktivaltuberkulose mit Tuberkulin. Sitzungsberichte der Heidelberger ophthalmologischen Gesellschaft 1891, pag. 33.

Guttstadt, Die Wirksamkeit des Kochschen Heilmittels gegen Tuberkulose. Klinisches Jahrbuch 1891, Ergänzungsband.

Koch, Weitere Mitteilungen über das Tuberkulin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1891, No. 43.

Doutrelepont, Über die Injektion mit Tuberkulin. Verhandlungen der deutschen dermatologischen Gesellschaft 1892, No. III.

Kastner, 14 Dauerheilungen von Lungenschwindsucht nach Tuberkulinbehandlung. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten 1893, Band XIV, pag. 78.

Koch, Über neue Tuberkulinpräparate. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 14.

Schröder, Über das neue Tuberkulin. Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 29.

Doutrelepont, Kurze Mitteilungen über die Erfahrungen bei der Anwendung des neuen Tuberkulins. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 34.

Slawyk, Die bisherigen Erfolge mit dem Tuberkulin T. R. auf der Kinderstation der Charité. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 34.

Spengler, Ein Beitrag zur Tuberkulinbehandlung mit T. R. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 36.

Petruschky, Über die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Deutsche medizinische Wochenschrift 1897, No. 39 und 40.

Stempel, Über Versuche mit dem neuen Tuberkulin. Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 48.

Spiegel, Erfahrungen mit dem neuen Tuberkulin T. R. Münchener medizinische Wochenschrift 1897, No. 51.

Raude, Über einige mit Tuberkulin T. R. Behandelte. Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 7.

Napp und Groaven, Über die Resultate der Tuberkulinbehandlung an der Bonner Hautklinik. Archiv für Dermatologie und Syphilis 1898, No. 3.

Huber, Über Tierversuche mit dem neuen Kochschen Tuberkulin (T. R.). Berliner klinische Wochenschrift 1898, No. 7.

Reinhold, Klinische Erfahrung über die Behandlung mit dem neuen Tuberkulin T. R. Münchener medizinische Wochenschrift 1898, No. 22.

Freymuth, Vorläufige Erfahrungen mit T. R. Therapeutische Monatshefte 1898, Heft 6, pag. 310.

Bandelier, Weitere Beiträge zur Tuberkulinbehandlung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1898, pag. 798 und 1899, No. 9.

Doutrelepont, Über Tuberkulinwirkung bei Lupus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1899, No. 21.

Petruschky, Zur Kochschen Tuberkulinbehandlung. Tuberkulosekongreß Berlin 1899.

Petruschky, Die spezifische Behandlung der Tuberkulose. Berliner klinische Wochenschrift 1899, No. 51 und 52.

Petruschky, Über die Behandlung der Tuberkulose nach Koch. Leipzig 1900.

Arloing et Courmont, De l'agglutination du bacille de Koch. Zeitschrift für Tuberkulose 1900, Band I, No. 2.

Götsch, Über die Behandlung der Lungentuberkulose mit Tuberkulin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 25.

Petruschky, Über Heilstätten- und Tuberkulosebehandlung, Leipzig 1901.

Bordet et Gengou, Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Annales de l'Institut Pasteur 1901, pag. 289.

Koch, Über die Agglutination der Tuberkelbazillen und über die Verwertung dieser Agglutination. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 48.

Möller, Zur Frühdiagnose der Tuberkulose. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 50.

Möller und Kayserling, Über diagnostische und therapeutische Verwendung des Tuberkulins. Zeitschrift für Tuberkulose 1902, pag. 4.

Bandelier, Über die diagnostische Bedeutung des alten Tuberkulins. Deutsche medizinische Wochenschrift 1902 No. 20.

Möller, Zweiter und dritter Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschrift für Tuberkulose 1902 und 1903.

Zupnik, Über die Tuberkulinreaktion. Archiv für klinische Medizin 1903, No. 1—3.

Bandelier, Über die Heilwirkung des Neu-Tuberkulins (Bazillen-Emulsion). Zeitschrift für Hygiene 1903, Band 93, No. 2.

Bandelier, Die Tuberkulindiagnostik in den Lungenheilstätten. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1903, Band 2, Heft 4.

Hager, Über die diagnostische Verwendung des Tuberkulins. Ärztliche Sachverständigen-Zeitung 1903, No. 7.

Hammer, Über die diagnostische Tuberkulininjektion und ihre Verwendung beim Heilstättenmaterial. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1903, Heft 4, pag. 325.

Petruschky, Festschrift für Robert Koch, Jena 1903.

Turban, Beiträge zur Klinik der Tuberkulose. Verlag Bergmann, Wiesbaden 1903.

Otto, Prüfungstechnische Erfahrungen bei der Wertbestimmung des Tuberkulins. Klinisches Jahrbuch 1904, Heft 1.

Kremser, II. Versammlung der Tuberkuloseärzte zu Berlin 1904.

Möller, Über aktive Immunisierung gegen Tuberkulose. Zeitschrift für Tuberkulose 1904, pag. 206.

Petruschky, Der gegenwärtige Stand der Tuberkulosebehandlung. Leipzig 1904.

Petruschky, Kochs Tuberkulin und seine Anwendung beim Menschen. Berliner klinische Wochenschrift 1904, No. 18.

Röpke, Das Tuberkulin in der Behandlung der Kehlkopftuberkulose. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1905, No. 1.

Aufrecht, Pathologie und Therapie der Lungenschwindsucht. Verlag Hölder, Wien 1905.

Bullock, The treatment of Tuberculosis by Tuberculin. The Lancet 1905, Band 2, No. 23.

Dörschlag, Iristuberkulose. Inaugural-Dissertation, Greifswald 1905.

Krämer, Fortschritte der Tuberkulosebehandlung. Zeitschrift für Krankenpflege 1905, No. 5, pag. 162.

Möller, Vierter Jahresbericht der Heilstätte Belzig. Zeitschrift für Tuberkulose 1905.

Möller, Löwenstein und Ostrovsky, Une nouvelle méthode du diagnostic de la tuberculose pulmonaire par la tuberculine de Koch. Paris 1905.

Petruschky, Kriterien und Kontrolle der Heilung der Lungentuberkulose. Verlag Fischer, Jena 1905.

Spengler, Ein neues immunisierendes Heilverfahren der Lungenschwindsucht mit Perlsuchttuberkulin. Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 31 und 34.

Elsässer, Klinische Beobachtungen bei Behandlung mit Neu-Tuberkulin (Bazillen-Emulsion). Deutsche medizinische Wochenschrift 1905, No. 48.

Moreschi, Zur Lehre von den Antikomplementen. Berliner klinische Wochenschrift 1905, No. 37 und 1906, No. 4.

Bandelier, Die Maximaldosis in der Tuberkulindiagnostik. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1906, Band 6, No. 1.

Bandelier, Zur Heilwirkung des Tuberkulins; Heilung eines Lupus durch Perlsucht-Alt-Tuberkulin. Beiträge zur Klinik der Tuberkulose 1906, Band 6, No. 1.

v. Pirquet und Schick, Überempfindlichkeit und beschleunigte Reaktion. Münchener medizinische Wochenschrift 1906, No. 2.

Wassermann und Bruck, Experimentelle Studien über die Einwirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 12.

Löwenstein und Kaufmann, Die diagnostische Tuberkulinreaktion. Zeitschrift für Tuberkulose 1907, Band 9.

Möller, Die ambulante (diagnostische und therapeutische) Verwendung des Tuberkulins in der Sprechstunde des praktischen Arztes. Deutsche Ärzte-Zeitung 1907, No. 20.

Wolff-Eisner, Sitzung der Berliner medizinischen Gesellschaft vom 8. Mai 1907. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 22.

Calmette, Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par l'ophtalmoréaction à la tuberculine. Académie des sciences, Paris, 17 juin 1907.

v. Pirquet, Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie. Verlag Deuticke, Wien 1907.

v. Pirquet, Tuberkulindiagnose durch kutane Impfung. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 20 und 22.

v. Pirquet, Die Allergieprobe zur Diagnose der Tuberkulose im Kindesalter. Wiener medizinische Wochenschrift 1907, No. 28.

Moro und Doganoff, Zur Pathogenese gewisser Integumentveränderungen bei Skrofulose. Wiener klinische Wochenschrift 1907, No. 31.

Eppenstein, Über die Reaktion der Konjunktiva auf die lokale Anwendung von Tuberkulin. Medizinische Klinik 1907, No. 36.

Citron, Über Tuberkuloseantikörper und das Wesen der Tuberkulinreaktion. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 36.

Wright and Douglas, On the action exerted upon the tubercle bacillus by human blood-fluids, and on the elaborations of protective elements in the human organism in response to inoculation of a tubercle vaccine. London 1907.

Schieck, Klinische und experimentelle Studien über die Wirkungen des Tuberkulins auf die Iristuberkulose. Gräfes Archiv für Ophthalmologie 1908, Band 50, pag. 2.

TUBERKULOSE

([illegible])

Wolff-Eisner und Teichmann, Die prognostische Bedeutung der konjunktivalen und kutanen Tuberkulinreaktion. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 2.

Ruppel, Die Herstellung des neuen Tuberkulins (Tuberkulin T. R.): eine Berichtigung. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 5.

Moro, Über eine diagnostisch verwertbare Reaktion der Haut auf Einwirkung von Tuberkulinsalbe. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 5.

Calmette, L'ophtalmo-diagnostic de la tuberculose et son rôle dans la défence sociale antituberculeuse. Tuberculosis 1908, Vol. 7, No. 4.

Löwenstein und Rappoport, Über den Mechanismus der Tuberkulinimmunität.

Löwenstein, Tuberkulin zu therapeutischen und diagnostischen Zwecken beim Menschen. Spezial-Artikel (No. XXIII) in R. Kraus und C. Levaditis Handbuch der Technik und Methodik der Immunitätsforschung. Jena 1908, Band 1, pag. 821 und 1009.

Lüdke, Tuberkulin und Antituberkulin. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 15 bis 16.

Cohn, Über lokale Tuberkulinüberempfindlichkeit der Konjunktiva. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 17.

Mitulescu, Beiträge zum Studium der Ophthalmoreaktion. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 20.

Hutinel, L'intradermo-réaction à la tuberculine d'après les recherches de M. Ch. Mantoux. La Tribune Médicale 1908, No. 45.

Rothschild, Über Mischtuberkulin (Polygene Bazillen-Emulsion). Deutsche medizinische Wochenschrift 1909, No. 21.

Citron, Kritisches und Experimentelles zur Tuberkulintherapie. Berliner klinische Wochenschrift 1909, No. 51.

Spezifische
Präzipitine und Hämolysine

Spezifische Präzipitierende Sera

Unter Präzipitinen versteht man spezifische Antikörper, welche im Blutserum von Versuchstieren auf immunisatorischem Wege durch artfremde Eiweißstoffe tierischen oder pflanzlichen Ursprungs erzeugt werden, und deren Wirkung darin besteht, daß sie in den Lösungen des zur Immunisierung benutzten Eiweißstoffes charakteristische Niederschläge erzeugen.

Man bezeichnet Eiweißstoffe, welche die Fähigkeit besitzen, bei Versuchstieren Präzipitine zu erzeugen, als präzipitogene Substanzen.

Die Präzipitine wurden im Jahre 1897 von R. Kraus in Wien als ein regelmäßiger Bestandteil spezifischer Immunsera aufgefunden. Behandelt man Versuchstiere mit Bakterienkulturen, so gewinnt das Blutserum der immunisierten Tiere die Fähigkeit, in den Filtraten der betreffenden Kulturen spezifische Fällungen zu erzeugen. So wird in Filtraten von Cholerakulturen durch Choleraserum eine Fällung hervorgerufen, während Typhusserum die Filtrate von Typhuskulturen präzipitiert.

Wladimirow u. a. haben später die Bakterienpräzipitine zur Identifizierung von Bakterien und zur Differenzierung artverwandter Mikroorganismen diagnostisch verwertet.

Noch größere Bedeutung aber erlangte die Präzipitinmethode durch die Entdeckung von Tchistovitch und Bordet, die den Nachweis erbrachten, daß nicht nur Bakterienprodukte, also pflanzliche Eiweißstoffe, spezifische Präzipitine erzeugen können, sondern daß den Eiweißstoffen tierischen Ursprungs diese Fähigkeit in gleichem Maße zukommt.

Tchistovitch behandelte Kaninchen mit Pferdeserum, andere Kaninchen mit Aalserum und fand, daß das Blutserum der mit Pferdeserum behandelten Tiere die Eiweißstoffe aus dem Pferdeserum, das Blutserum der mit Aalserum behandelten die Eiweißstoffe des Aalserums auszufällen vermochte. Bordet bestätigte diese Befunde und stellte seinerseits ein Hühnereiweiß präzipitierendes Serum dadurch her, daß er Kaninchen mit intravenösen Injektionen von Hühnereiweiß behandelte.

Die Versuche Bordets wurden bald darauf von Uhlenhuth aufgenommen und erweitert. Letzterem gelang der Nachweis, daß es möglich ist, mit Hilfe spezifischer, von Kaninchen gewonnener Präzipitine eine Differenzierung der verschiedenen Vogeleier durchzuführen. Nur die Eier nahe verwandter Vögel ließen sich nicht unterscheiden. Dieser Befund erregte umso größeres Aufsehen, als die Eiweißstoffe aus den Eiern der verschiedenen Vögel in chemischem Sinne keinerlei Unterscheidungsmomente darbieten. Auch verdiente die Schärfe der Reaktion Beachtung, denn Uhlenhuth vermochte die spezifische Präzipitinreaktion noch in Verdünnungen der Eiweißstoffe von 1:100000 hervorzurufen.

Diese Studien regten bei Uhlenhuth den Gedanken an, die Präzipitinreaktion zum Nachweis und zur Differenzierung der verschiedenen Blutarten zu verwenden, ein Problem, das bis dahin nur in sehr wenig befriedigender Weise gelöst worden war.

Uhlenhuth führte den Nachweis, welcher bald darauf auch von Wassermann und Schütze bestätigt wurde, daß die Blutdifferenzierung mit Hilfe der Präzipitinreaktion durchführbar ist, und arbeitete ein Verfahren aus, welches es ermöglicht, die verschiedenen Blutarten, selbst wenn nur sehr geringe Mengen von Blut zur Verfügung stehen, und dann auch, wenn das Blut an Kleidungsstücken oder anderen Gegenständen angetrocknet ist, mit absoluter Sicherheit voneinander zu unterscheiden.

Diese Methode, welche in der Folgezeit namentlich für forensische Zwecke von der größten Bedeutung werden sollte, findet ihre Begründung vor allen Dingen in der Tatsache, daß das Blutserum von Kaninchen, die mit Menschen- oder Tierserum vorbehandelt worden sind, ausschließlich in Lösungen des zur Vorbehandlung benutzten Blutserums einen Niederschlag erzeugt, und daß diese streng spezifische Prä-

zipitinreaktion auch in Lösungen von eingetrocknetem, altem, ja selbst gefaultem oder mit Chemikalien versetztem Blute eintritt.

Bei dieser biologischen Methode sind allerdings die verwandtschaftlichen Beziehungen der einzelnen Tierarten untereinander zu berücksichtigen. Menschen-Antiserum erzeugt beispielsweise auch einen Niederschlag im Blutserum von Affen. Pferde und Esel können nicht voneinander unterschieden werden, ebensowenig der Fuchs vom Hund, das Schaf und die Ziege vom Rind, das Schwein vom Wildschwein.

Ein mit dem Blutserum irgendeines Tieres hergestelltes Antiserum erzeugt nicht nur im Blute resp. Blutserum, sondern auch in Extrakten aus den Organen der entsprechenden Tiere Präzipitate. Eine Ausnahme bildet nur das Eiweiß der Kristall-Linse, welches unter allen tierischen Eiweißstoffen in biologischer Beziehung eine Sonderstellung einnimmt. Sogenanntes Menschen-Antiserum erzeugt in Extrakten aus der Linse des menschlichen Auges keine Fällung. Ebensowenig erzeugt ein mit Linseneiweiß hergestelltes Antiserum einen Niederschlag im Blutserum oder in Extrakten aus anderen Organen des Menschen, ja selbst nicht einmal mit Kammerwasser oder Extrakten aus dem Glaskörper. Dagegen werden nicht nur die Extrakte der Kristall-Linse des menschlichen Auges, sondern auch die Extrakte aus den Linsen aller Säugetiere und sogar der Vögel und der Fische durch das Linseneiweiß-Antiserum präzipitiert.

Das Eiweiß der Kristall-Linse ist also als nicht differenziertes Eiweiß zu bezeichnen und stellt infolgedessen ein für den tierischen Organismus artfremdes Eiweiß dar.

Auf diese Tatsache, welche von Uhlenhuth entdeckt worden war, gründete Römer eine neue Theorie von der Entstehung des Kataraktes und versuchte dieselbe auch therapeutisch zu verwerten.

Die Unterscheidung von Eiweißstoffen aus verschiedenen anderen Organen des tierischen Organismus ist übrigens später, mit Hilfe von speziell hergestellten Antiseris, durch die Verwendung der von Weichardt und Leitemann ausgearbeiteten Methode der „elektiven Absättigung" wenigstens bis zu einem gewissen Grade gelungen.

Diese Versuchsergebnisse besitzen vorderhand nur rein wissenschaftliches Interesse, während die eigentliche Blut-

differenzierungsmethode, welche von Uhlenhuth anfänglich nur für den Nachweis von Menschenblut zu forensischen Zwecken eingeführt worden war, durch ihre Anwendung bei der Fleischbeschau eine hervorragende, praktische Bedeutung erlangt hat.

Wiederum ist es Uhlenhuth, dem wir auch auf diesem Gebiete die grundlegenden Arbeiten verdanken. Er führte zunächst den Nachweis, daß ein mit Schweineblut hergestelltes Antiserum nur in Extrakten aus Schweinefleisch, daß ein mit Katzenblut erzeugtes Serum nur in Auszügen von Katzenfleisch eine typische Fällung erzeugt. Später zeigte er, daß Pferde-Antisera, Hammel-, Rinder-, Hühner-Antisera und andere mehr, sich ganz analog verhalten.

Für die praktische Fleischbeschau ist es eine sehr bedeutsame Tatsache, daß die spezifische Reaktion nicht nur mit Extrakten von frischem Fleisch gelingt, sondern daß sie ebenso sichere Resultate in Extrakten von Räucherwaren und von Pökelfleisch liefert.

Gekochtes Fleisch oder gekochte Wurst ist für den biologischen Abstammungsnachweis nicht zu verwerten.

Darstellung. Das geeignetste Versuchstier zur Gewinnung der spezifischen Antisera ist das Kaninchen. Diese Tiere erhalten intravenöse Injektionen von sterilen Lösungen genuiner Eiweißstoffe derjenigen Tierart, für welche man ein präzipitierendes Serum herzustellen wünscht. Im allgemeinen hat es sich bewährt, als Eiweißlösung das Blutserum der betreffenden Tiere zu verwenden. An Stelle desselben kommen auch Extrakte aus Muskelfleisch in Betracht, welche in mehreren Fällen, so z. B. für die Herstellung des Huhn-Antiserums, sogar den Vorzug verdienen. Die Extrakte aus Muskelfleisch werden am besten so erhalten, daß man das Fleisch gut zerkleinert, dieses mit der gleichen Gewichtsmenge einer 0,85%igen Kochsalzlösung zusammenbringt und das Ganze 24—48 Stunden im Eisschrank stehen läßt. Hierauf wird ausgepreßt und filtriert. Es ist darauf zu achten, daß die Extrakte einen Gehalt an löslichen Eiweißstoffen erhalten, welcher ungefähr dem Eiweißgehalt des Blutserums (8—10%) entspricht.

Die einzelnen Injektionen werden in Intervallen von 5—8 Tagen vorgenommen, wobei man bemüht sein muß, die Dosis nach Möglichkeit zu steigern. Von Zeit zu Zeit entnimmt

man den Tieren Blutproben aus der Ohrvene und prüft das hieraus erhaltene Serum auf präzipitierende Wirkung gegen das antigene Serum, resp. gegen die antigene Eiweißlösung. Zeigt der Gehalt an spezifischem Präzipitin eine genügende Höhe, so wird das Tier durch Verbluten getötet. Aus dem Blute gewinnt man das Serum durch Defibrinieren und Zentrifugieren. Das abgeschiedene Serum wird nun eine Zeitlang auf Eis gehalten, bis die sogenannte Selbstpräzipitation eingetreten ist. Erst dann wird zur Filtration des Serums durch geeignete Bakterienfilter geschritten. Unmittelbar nach der Filtration wird das Serum auf Keimfreiheit geprüft und gegebenenfalls in die zur Abgabe bestimmten Gläser gefüllt.

Die spezifischen Antisera dürfen weder mit Konservierungsmitteln versetzt, noch erwärmt oder eingetrocknet werden, da durch alle diese Manipulationen eine Abschwächung der präzipitierenden Eigenschaften eintritt.

Es kann vorkommen, daß ein Serum, welches bei der Absendung von Höchst vollkommen klar und durchsichtig war, bei der Ankunft an seinem Bestimmungsorte eine diffuse Trübung zeigt, oder daß sich beim Aufbewahren des Serums allmählich Bodensätze bilden. Diese Erscheinung muß auf eine den spezifischen Antiseris eigentümliche Selbstpräzipitation zurückgeführt werden und ist nicht auf eine Verunreinigung mit lebenden Keimen zu beziehen. Getrübte Sera können, durch Absetzenlassen oder Zentrifugieren geklärt, ohne Bedenken zur Anstellung der biologischen Reaktionen benutzt werden.

Wir stellen folgende spezifische Sera her:

a) Menschen-Antiserum,
b) Pferd-Antiserum,
c) Rind-Antiserum,
d) Schaf-Antiserum,
e) Schwein-Antiserum,
f) Huhn-Antiserum.

und liefern dieselben in Gläsern zu 1 ccm.

Prüfung. Die Sera werden von uns gegen das entsprechende, d. h. homologe Blutserum geprüft; nur das Huhn-Antiserum prüfen wir gegen die Extrakte aus Hühnermuskel, welche auch zur Erzeugung des Huhn-Antiserums benutzt werden. Die Prüfung geschieht in folgender Weise:

In eine Reihe nach unten konisch verjüngter Glasröhrchen wird je 1 ccm einer Serum- resp. Extrakt-Verdünnung von 1:10, 1:100, 1:500, 1:1000, 1:5000, 1:10000 und 1:20000 gebracht. Zu jeder dieser Verdünnungen fügt man 0,1 ccm des entsprechenden spezifischen Antiserums mit Hilfe einer ausgezogenen Pipette hinzu, wobei man die Flüssigkeit vorsichtig an der Glaswand des Gefäßes hinabfließen läßt. Man beobachtet sodann das Eintreten der Präzipitation. Im allgemeinen sind unsere spezifischen Antisera so hochwertig, daß mindestens 1 Minute nach dem Unterschichten in allen Röhrchen bis zur Verdünnung von 1:1000 Präzipitation erfolgt, während ½ Stunde später auch noch in der Verdünnung von 1:20000 deutliche Niederschlagsbildung zu beobachten ist.

Durch längeres Aufbewahren und durch den Transport wird die präzipitierende Kraft der Sera häufig abgeschwächt. Aus diesem Grunde ist es erforderlich, diese Sera vor der Verwendung zu den eigentlichen Bestimmungen in der von uns angegebenen Weise gegen die homologen Sera resp. gegen die homologen Eiweißstoffe einzustellen. Es ist nun durchaus nicht erforderlich, daß die Sera einen solch hohen Gehalt an Präzipitinen besitzen, durch welchen schon nach einer Einwirkungsdauer von 1 Minute in der zu prüfenden Eiweißlösung in einer Verdünnung von 1:1000 eine deutliche Trübung eintritt. Für die Praxis wird es ausreichen, wenn in einer Verdünnung von 1:1000 nach 2 Minuten deutliche Präzipitation erfolgt.

Die Anwendung der verschiedenen Sera in der Praxis gestaltet sich folgendermaßen:

1. Unterscheidung verschiedener Blutarten nach dem biologischen Verfahren.

Die Anwendung des biologischen Verfahrens zur Differenzierung der verschiedenen Blutarten setzt als selbstverständlich voraus, daß der Nachweis von Blut nach den sonst üblichen Methoden (genaue Besichtigung der verdächtigen Gegenstände, Wasserstoffsuperoxydprobe nach Richter, Guajak-Reaktion nach van Deen, mikroskopische und spektroskopische Untersuchung) bereits erbracht worden ist.

Es muß sodann zunächst das spezifische Antiserum auf seine Brauchbarkeit geprüft werden. Für forensische Zwecke werden hauptsächlich folgende Blutarten zu berücksichtigen sein:

Menschenblut, Pferde-, Rinder-, Hammel-, Schweine-, Hunde-, Katzen- und Kaninchenblut. Von allen diesen Blutarten sollte der Sachverständige stets an Fließpapier angetrocknete Proben vorrätig halten, um jederzeit einen Vergleich mit den zu prüfenden Objekten anstellen zu können. Diejenige Blutart, auf welche in einem konkreten Falle gefahndet werden soll, wird dann zur Vorprüfung des entsprechenden Antiserums benutzt. Zu diesem Zwecke löst man das auf Papier angetrocknete Blut in etwa 5 ccm physiologischer Kochsalzlösung auf und bereitet sich durch Filtration eine möglichst klare Testflüssigkeit. Beim Schütteln muß diese Lösung einen bleibenden Schaum bilden und beim Kochen, nach vorausgegangenem Ansäuern mit einem Tropfen verdünnter Salpetersäure, eine deutliche Trübung liefern. Man stellt sich nun einige Verdünnungen dieser Testflüssigkeit mit physiologischer Kochsalzlösung her, z. B. Verdünnungen von 1:10, 1:25, 1:50, 1:100 und bestimmt, in welcher dieser Verdünnungen das entsprechende Antiserum in einer Menge von 0,1 ccm eine nach zwei Minuten eintretende Präzipitation hervorruft. Im Falle der Titer des Antiserums genau bekannt ist, läßt sich der Gehalt der Testflüssigkeit an genuinen Eiweißstoffen durch den Vergleich genau ermitteln. Als Kontrolle ist fernerhin ein Röhrchen mit 1 ccm physiologischer Kochsalzlösung zu beschicken, und hierzu gleichfalls 0,1 ccm des spezifischen Serums zu bringen; fernerhin ist 1 ccm Extrakt mit 0,1 ccm normalem Kaninchenserum zu versetzen. Beide Kontrollröhrchen müssen vollkommen klar bleiben.

Hat man nur geringe Mengen spezifischen Antiserums zur Verfügung, so genügt es nach Uhlenhuth, die Vorprobe in der Weise vorzunehmen, daß man die verschiedenen Verdünnungen des aufgelösten Blutes durch die Kochprobe nach vorausgegangenem Ansäuern untersucht. Diejenige Verdünnung, welche beim Kochen gerade eine deutlich erkennbare Opaleszenz liefert, kann einer Blutserumverdünnung von 1:1000 gleichgesetzt werden und kann zur Prüfung des Antiserums Verwendung finden.

Hat man sich von der Verwendbarkeit des spezifischen Antiserums überzeugt, so wird zur eigentlichen Untersuchung des verdächtigen Materials geschritten.

Ist das Blut auf undurchlässigen Objekten angetrocknet, so schabt man es mit einem sterilisierten Instrumente vor-

sichtig ab und sammelt es in einem gleichfalls sterilisierten Reagenzglase, übergießt mit physiologischer Kochsalzlösung und bereitet sich durch eventuelle Filtration eine möglichst klare Lösung. Hat man nur sehr wenig Material zur Verfügung, so umgibt man den Blutfleck mit einem Rand von Paraffin oder Wachs und bringt mit der Pipette einige Tropfen physiologischer Kochsalzlösung direkt auf den Blutfleck. Nach erfolgter Lösung saugt man mit Hilfe feiner Glaskapillaren auf und verdünnt mit möglichst geringer Menge Kochsalzlösung.

Ist das Blut in Wäsche oder Kleidungsstücke oder sonstiges durchlässiges Material eingezogen, so schneidet man den ganzen Blutfleck mit der Schere heraus und zerkleinert durch Zerschneiden und Zerzupfen so gut wie möglich. Hierauf wird mit physiologischer Kochsalzlösung extrahiert. Bei frischem Material geht die Extraktion schnell vor sich, bei altem Blut dagegen muß man mindestens 24 Stunden, und zwar am besten im Eisschrank stehen lassen. Sodann wird durch gehärtetes Papier (Schleicher & Schüll No. 575, 603 oder 605), oder, falls hierdurch kein völlig klares Filtrat erhalten werden kann, durch die Silberschmidt-Kieselguhrkerze (Mikrofiltrierapparat, zu beziehen von Lautenschläger, Berlin) filtriert.

Die Blutlösungen mit irgendwelchen Konservierungsmitteln zu versetzen ist nicht angängig. Es empfiehlt sich deshalb, die Untersuchung mit dem spezifischen Antiserum unmittelbar nach der Fertigstellung der klaren Lösung vorzunehmen.

Zu der eigentlichen Untersuchung wird genau so verfahren wie bei der Vorprobe, nur daß man gleichzeitig einige Blutproben anderer Herkunft in derselben Weise zur Kontrolle untersucht.

Wegen aller anderen Einzelheiten müssen wir auf die Arbeiten von Uhlenhuth und seinen Mitarbeitern verweisen.

2. Nachweis verschiedener Fleischarten nach dem biologischen Verfahren.

Für die Untersuchung nach der Präzipitinmethode kommt sowohl frisches, wie auch konserviertes, d. h. geräuchertes oder eingesalzenes Fleisch, in Betracht, auch können Wurstwaren, sofern sie nicht gekochtes Material enthalten, nach dieser Methode geprüft werden.

Proben aus frischem oder geräuchertem Fleisch sollen möglichst aus der Mitte dicker Fleischstücke entnommen werden.

Zur Extraktion muß das Material möglichst fettfrei sein und soll so gut wie möglich zerkleinert werden.

Als Extraktionsflüssigkeit wähle man eine 0,85%ige Kochsalzlösung. Das zerkleinerte Material wird gewogen und mit der gleichen Gewichtsmenge Kochsalzlösung verarbeitet. Bei der Extraktion ist heftiges Schütteln zu vermeiden.

Die Extraktion, welche bei frischem Fleisch sehr rasch vor sich geht, erfordert bei Räucherwaren oder Pökelfleisch oft mehrere Stunden.

Es ist unbedingt erforderlich, in den Extrakten die Anwesenheit von genuinen Eiweißstoffen qualitativ nachzuweisen und eine quantitative Eiweißbestimmung vorzunehmen. Für den qualitativen Nachweis genügt die Vornahme der Kochprobe, der Biuret- und der Milloenschen Reaktion.

Zur quantitativen Bestimmung von Eiweiß werden 2 ccm eines konzentrierten Extraktes in die 50fache Menge absoluten Alkohols eingetragen. Der entstandene Niederschlag wird auf einem gewogenen Filter gesammelt, mit Alkohol und Äther gewaschen und bei 105° C. bis zur Gewichtskonstanz getrocknet. Man erhält auf diese Art die Menge des in 2 ccm des Extraktes vorhandenen Eiweißes und der anorganischen Bestandteile. Durch Veraschen des Niederschlages und des Filters werden die letzteren ermittelt, und ihr Gewicht bei der Berechnung des Eiweißgehaltes unter Berücksichtigung der Asche des Filters von dem Gewicht des durch die Alkoholfällung erhaltenen Niederschlages in Abzug gebracht.

Hat man auf diese Weise den Gehalt des Extraktes an Eiweiß genau festgestellt, so verdünnt man einen Teil des Extraktes zunächst so, daß man eine 10%ige oder auch nur eine 1%ige Eiweißlösung erhält; die 10%ige Lösung entspricht etwa einem normalen Blutserum, während die 1%ige einer Serumverdünnung von 1:10 gleichzusetzen ist. Man bereitet sich nun:

1. Extraktverdünnungen.
2. Serumverdünnungen und zwar
   a) aus dem Blutserum der Tierart, von welcher man vermutet, daß das Fleisch herstammt;
   b) aus dem Blutserum einer beliebigen anderen Tierart.

Zu je 1 ccm der Verdünnungen des Extraktes und der beiden Serumarten von 1:10, 1:100, 1:500, 1:1000, 1:10000

und 1:20000 setzt man 0,1 ccm des präzipitierenden Serums. Man beobachtet die Wirkung unmittelbar nach dem Zusatz des spezifischen Serums. Schon nach 2 Minuten soll bei positivem Ausfall der Probe in der zu untersuchenden Eiweißlösung und der Kontrollreihe 2a die typische Fällung auftreten, und zwar genügt es vollkommen, wenn dies bis zu einer Verdünnung von 1:1000 der Fall ist. Nach ¼ bis 1 Stunde zeigen oft auch noch die Verdünnungen von 1:10000 bis 1:20000 eine deutliche Trübung. Die Röhrchen der Kontrollreihe 2b, welche mit heterologem Serum angestellt werden soll, müssen dagegen vollkommen klar bleiben.

Für gerichtliche Untersuchungen, namentlich für die biologische Prüfung auf Perdefleisch, sind die Vorschriften des Kaiserl. Gesundheitsamtes zu Berlin maßgebend. Dieselben finden sich im § 16 Abs. 3 der Anlage A zu dem am 1. April des Jahres 1908 in Kraft getretenen Ausführungsbestimmungen D zum Fleischbeschaugesetz und sind außerdem in der Arbeit von Uhlenhuth, Weidanz, Wedemann: „Technik und Methodik des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch (Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt, Band 28, Heft 3)", ausführlich beschrieben.

Weit schwieriger liegen die Verhältnisse, wenn es sich darum handelt, in Fleischmischungen, z. B. in Hackfleisch oder Wurst, die verschiedenen Fleischarten zu unterscheiden. Hierbei wird auf die Bereitung des Extraktes die größte Sorgfalt zu verwenden sein. Fette Wurst muß vor der Bereitung der Kochsalzauszüge mit Äther oder Chloroform entfettet werden. Das Extrahieren mit Kochsalzlösung ist mindestens 12 Stunden lang fortzusetzen und darf erst als beendet angesehen werden, wenn im Extrakte nachweislich genügende Eiweißmengen vorhanden sind.

Literaturauszug über Präzipitine.

Tchistovitch, Études sur l'immunisation contre le sérum d'anguille. Annales de l'Institut Pasteur 1899, Tome 13, pag. 406.

Uhlenhuth, Neuer Beitrag zum spezifischen Nachweis von Eiweiß auf biologischem Wege. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 46.

Deutsch, Die forensische Serumdiagnose des Blutes. Zentralblatt für Bakteriologie 1901, No. 5.

PRÄZIPITINE
(Literaturauszug).

Uhlenhuth, Methode zum differential-diagnostischen Nachweis des Menschenblutes. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 6.

Stern, Über den Nachweis des menschlichen Blutes durch ein Antiserum. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 9.

Nuttall, On the formation of specific antibodies etc. Journal of Hygiene 1901, Vol. 1, pag. 367. British Medical Journal 1902, 5. April.

Uhlenhuth, Über eine neue forensische Methode zum Nachweis von Menschenblut. Archiv für Kriminalanthropologie und Kriminalistik 1901. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 17 und No. 30.

Ide, Über Antikörper des chemisch reinen Eiweißes. Fortschritte der Medizin 1901, Band 19.

Kratter, Über den forensischen Wert der biologischen Methode zur Unterscheidung von Tier- und Menschenblut. Wiener klinische Wochenschrift 1901, No. 34.

Uhlenhuth, Die Unterscheidung des Fleisches verschiedener Tiere mit Hilfe spezieller Sera und die praktische Anwendung der Methode in der Fleischbeschau. Deutsche medizinische Wochenschrift 1901, No. 45.

Gröning, Nachweis des Pferdefleisches durch ein spezifisches Serum. Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene 1902, Heft 1.

Kister und Wolff, Zur Anwendung der Uhlenhuthschen Reaktion. Zeitschrift für Medizinalbeamte 1902, Heft 7.

Kister und Wolff, Zur Anwendbarkeit des serodiagnostischen Blutprüfungsverfahrens. Zeitschrift für Hygiene 1902, Band 4.

Nötel, Über ein Verfahren zum Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschrift für Hygiene 1902, Band 39, pag. 373.

Beumer, Die Untersuchung der Menschen- und Tierknochen auf biologischem Wege. Zeitschrift für Medizinalbeamte 1902, No. 23.

Moro, Biologische Beziehungen zwischen Milch und Serum. Münchener medizinische Wochenschrift 1903, No. 2.

Uhlenhuth und Beumer, Praktische Anleitung zur gerichtsärztlichen Blutuntersuchung mittels der biologischen Methode. Zeitschrift für Medizinalbeamte 1903, No. 5 und 6.

Joss, Anleitung zum Nachweis von Wurstverfälschungen mit Pferdefleisch durch das biologische Eiweißpräzipitierungsverfahren. Berliner tierärztliche Wochenschrift 1903, No. 23.

Weichardt, Über die Syncytiotoxine. Hygienische Rundschau 1903, pag. 491.

Hewlett and Rowland, A new quantitative method for serum diagnosis. Transactions of the Pathological Society London 1904, Vol. 55, pag. 138.

Hauser, Über einige Erfahrungen bei Anwendung der serodiagnostischen Methode für gerichtliche Blutuntersuchungen. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 7.

Marx und Ehrenbrooth, Eine einfache Unterscheidung von Menschen- und Säugetierblut. Münchener medizinische Wochenschrift 1904, No. 7 und No. 16.

Kamen, Über die biologische Methode des forensischen Blutnachweises. Wiener medizinische Wochenschrift 1904, No. 33, 34, 35.

Michaelis, Die Eiweißpräzipitine. Biologisches Zentralblatt 1904, Band III, pag. 693.

PRÄZIPITINE

(Literaturauswahl).

Forßner, Über die Möglichkeit isolierte Eiweißkörper bzw. eiweißhaltige Flüssigkeiten, welche aus einem und demselben Organismus stammen, durch die Präzipitinreaktion zu differenzieren. Münchener medizinische Wochenschrift 1905, No. 19.

Kraus, Über spezifische Reaktionen in keimfreien Filtraten aus Cholera-, Typhus- und Pestbazillenkulturen, erzeugt durch homologes Serum. Wiener klinische Wochenschrift 1905, No. 32.

Uhlenhuth, Das biologische Verfahren zur Unterscheidung von Menschen- und Tierblut. Verlag G. Fischer, Jena 1905.

Schulz, Die Technik quantitativer Eiweißbestimmung mit Hilfe der Präzipitinreaktion. Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel 1906, Band 12, Heft 5.

Ostertag, Zum Nachweis des Pferdefleisches nach den Ausführungsbestimmungen zum Reichsfleischbeschaugesetz. Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene 1906, Band 16, Heft 11.

Marx, Praktikum der gerichtlichen Medizin. Verlag von Aug. Hirschwald, Berlin 1907.

Rickmann, Beitrag zur biologischen Eiweißdifferenzierung. Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene 1907, No. 6.

Bauer, Über die Spezifität der biologischen Eiweißdifferenzierung. Arbeiten aus dem Königl. Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. 1907, No. 3.

Popp, Erfahrungen mit dem biologischen Eiweißdifferenzierungsverfahren bei Wurstuntersuchungen. Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel 1907, Band 14, Heft 1 und 2.

Weidanz, Die Anwendung des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch. Zeitschrift für Fleisch- und Milchhygiene 1907, Band 18, Heft 3.

Baier und Reuchlin, Über den Nachweis von Pferdefleisch mittels des biologischen Verfahrens. Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel 1908, No. 9.

Behre, Der Nachweis von Pferdefleisch in der Wurst. Zeitschrift für Untersuchung der Nahrungs- und Genußmittel 1908, No. 9.

Uhlenhuth, Weidanz und Weidemann, Über Technik und Methodik des biologischen Verfahrens zum Nachweis von Pferdefleisch. Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamte 1908, Band 28, Heft 3.

Spezifische Hämolytische Sera

Die Hämolyse der roten Blutkörperchen ist ein osmotischer Vorgang, der nicht etwa in der Auflösung der Erythrozyten besteht, sondern vielmehr in dem Austreten des Blutfarbstoffes aus den Zellen, und in der Aufnahme des in Freiheit gesetzten Farbstoffes durch die die Blutzellen umgebende Flüssigkeit. Mit dieser Flüssigkeit bildet der Blutfarbstoff durchsichtig rote Lösungen, während die Stromata der Blutzellen ungefärbt und ungelöst zurückbleiben. Tritt die Hämolyse im Blute selbst ein, so wird der Farbstoff von dem Blutplasma aufgenommen, und das Blut wird lackfarben.

Eine große Reihe von Stoffen anorganischen und organischen Ursprunges sind zur Hervorbringung von Hämolyse befähigt. Werden solche Stoffe dem Tierkörper einverleibt, so bewirken sie, eben durch die Beeinflussung der roten Blutkörperchen, eine Schädigung des Organismus. Man bezeichnet deshalb derartige Stoffe als Gifte, und zwar speziell als Blutgifte. Das Blutserum mancher Tiere besitzt die Fähigkeit, die roten Blutzellen anderer Tiere hämolytisch zu verändern. So ist beispielsweise das Blutserum der Aale für die Erythrozyten fast aller anderen Tiere hämolysierend.

Nach den Untersuchungen von Bordet, v. Dungern und Landsteiner kann man dem Blutserum eines jeden Tieres die Fähigkeit verleihen, die roten Blutzellen einer anderen Tierart hämolytisch zu beeinflussen, indem man das betreffende Tier mit den roten Blutzellen einer anderen Tierart immunisatorisch behandelt. Die auf dem Wege der Immunisierung mit artfremden Erythrozyten erzeugte hämolytische Eigenschaft aber ist streng spezifisch und richtet sich ausschließ-

lich gegen diejenige Art von Blutzellen, welche zur Immunisierung benutzt worden ist.

Bordet beobachtete außerdem, daß die hämolytische Fähigkeit eines Blutserums verschwindet, wenn man dasselbe ½ Stunde lang auf 55 bis 56° C erhitzt. Im erhitzten, d. h. inaktivierten Serum aber kann die hämolytische Kraft dadurch reaktiviert werden, daß man demselben eine geringe Menge eines frischen, nicht erhitzten Blutserums irgendeines beliebigen, normalen Tieres hinzufügt.

Aus diesen Beobachtungen zog Bordet den Schluß, daß zum Zustandekommen der Hämolyse zwei voneinander verschiedene Komponenten erforderlich sind, nämlich:

1. ein thermolabiler Stoff, welcher sich unter normalen Verhältnissen im Blute resp. Blutserum aller Individuen vorfindet, und
2. ein thermostabiler, aber streng spezifischer Bestandteil des Immunserums.

Diese Verhältnisse wurden später von Ehrlich und Morgenroth genauer studiert; dieselben gelangten zu der Auffassung, daß durch die Immunisierung mit artfremden Erythrozyten im Blute der behandelten Tiere ein Stoff entsteht, welcher sowohl zu den zur Vorbehandlung benutzten Erythrozyten, als auch zu einem normalen Bestandteil des Blutserums chemische Affinität besitzt. Dieser spezifische, thermostabile Stoff ist also mit zwei haptophoren Gruppen ausgestattet, welche ihn befähigen, sowohl die zu seiner Bildung benutzten roten Blutzellen, als auch den erwähnten Bestandteil des normalen Serums, welcher durch Erhitzen auf 56° zerstört wird, an sich zu fesseln. Dieser spezifische Stoff, der mit dem eigentlichen Immunkörper zu identifizieren ist, besitzt also die Natur eines spezifischen Ambozeptors. Er ist daher an und für sich zur Hervorbringung der Hämolyse nicht befähigt, wiewohl er sich mit den roten Blutzellen jederzeit und bei jeder Temperatur zu verbinden vermag. Die Hämolyse tritt erst dann ein, wenn die zweite haptophore Gruppe des spezifischen Ambozeptors mit jenem thermolabilen Bestandteile des Normalserums abgesättigt worden ist, also erst dann, wenn der Komplex Blutzelle-Immunkörper durch den normalen Bestandteil des Serums zu einem hämolytischen System kompletiert worden ist. Aus diesem Grunde bezeichneten Ehrlich und Morgenroth den thermolabilen Bestandteil des Normalserums als „Komplement".

Nach Ehrlichs Auffassung besteht die Funktion des hämolytischen Ambozeptors einzig und allein darin, ein Bindeglied zwischen der Zelle und dem Komplement herzustellen. Man hat deshalb den Ambozeptor auch als „Zwischenstück" bezeichnet.

Die Anschauungen Ehrlichs über das Wesen der Hämolyse erfuhren eine Verallgemeinerung dadurch, daß für eine große Reihe anderer Immunitätsreaktionen analoge Verhältnisse festgestellt werden konnten. So ergaben die von Bordet und Gengou mitgeteilten Untersuchungen, daß nicht nur artfremde Erythrozyten, sondern auch viele Bakterienzellen im tierischen Organismus lytische Ambozeptoren erzeugen, welche ebenfalls dazu befähigt sind, Komplement zu verankern. Ganz analog der Hämolyse kann auch Bakteriolyse nur durch das Zusammenwirken von spezifischem Ambozeptor und Komplement erfolgen.

Andere Bakterienarten erzeugen im tierischen Organismus Immunsera, deren Wirkung keine so augenfällige ist wie die der lytischen Sera; trotzdem aber enthalten auch diese Sera Immunkörper, welche die Natur von spezifischen Ambozeptoren besitzen.

Den Schlußstein all dieser Arbeiten lieferten die Untersuchungen von Wassermann und seinen Schülern, welche lehrten, daß nicht nur die intakte Bakterienzelle, sondern auch lösliche Bakterienextrakte und auch manche Kulturfiltrate dazu befähigt sind, spezifische Ambozeptoren zu erzeugen. Man ist deshalb zur Aufstellung des Gesetzes berechtigt, daß alle Antigene im lebenden Organismus spezifische Ambozeptoren erzeugen.

Der Nachweis dieser spezifischen Ambozeptoren gründet sich auf die zuerst von Bordet und Gengou, später von Moreschi, Neisser und Sachs in die Wissenschaft eingeführte Methode der Komplementbindung oder Komplementfixation (Komplementablenkung).

Diese Methode geht von der Anschauung aus, daß überall da, wo ein spezifischer Ambozeptor mit dem ihm entsprechenden Antigen zusammentrifft, gleichzeitig vorhandenes Komplement gebunden, d. h. verbraucht werden muß. In einem Gemisch, welches äquivalente Mengen von Antigen, spezifischem Ambozeptor und Komplement enthält, kann demzufolge freies Komplement nicht nachgewiesen werden.

Als Indikator zum Nachweis von freiem Komplement be-

nutzt man ein „unvollständiges hämolytisches System". Hierunter versteht man, wie aus dem Gesagten bereits hervorgeht, ein Gemisch von roten Blutkörperchen und inaktiviertem, d. h. komplementfreiem, hämolytischem Serum. Fügt man ein solches Gemisch einer auf ihren Komplementgehalt zu prüfenden Mischung hinzu, so wird bei tatsächlichem Vorhandensein von freiem Komplement Hämolyse eintreten. In der zu prüfenden Flüssigkeit hatte also ein Verbrauch von Komplement nicht stattgefunden, es waren keine spezifischen Ambozeptoren von einem homologen Antigen gebunden worden. Dagegen ist das Ausbleiben der Hämolyse in einer solchen Mischung das sichere Kriterium dafür, daß in derselben komplementbindende Faktoren enthalten sind.

Als hämolytisches System benutzt man eine mittels 0,85%igen Kochsalzlösung hergestellte, 5%ige Aufschwemmung von roten Blutkörperchen, die durch wiederholtes Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung von allen anderen Blutbestandteilen sorgfältig befreit worden sind, und das homologe hämolytische Serum, welches durch ½stündiges Erwärmen auf 55 bis 56° C inaktiviert worden ist.

Als Komplement dient im allgemeinen ein frisches normales Meerschweinchen-Serum, und zwar meistens in einer Menge von 0,1 ccm, von welcher die Erfahrung gelehrt hat, daß die in ihr enthaltene Komplementmenge allen Anforderungen entspricht.

Zunächst erfolgt nun die genaue Einstellung des hämolytischen Ambozeptors, welche in folgender Weise geschieht:

Eine Reihe kleiner Probierröhrchen beschickt man mit je 1 ccm der 5%igen Blutkörperchen-Aufschwemmung. Sodann bereitet man sich Verdünnungen des inaktivierten hämolytischen Serums mit physiologischer Kochsalzlösung im Verhältnis von 1:10, 1:100, 1:1000.

Zu den mit Blutkörperchen beschickten Röhrchen fügt man nun der Reihe nach 1 ccm, 0,75 ccm, 0,5 ccm und 0,25 ccm der verschiedenen Verdünnungen hinzu und füllt jedes Röhrchen mit Kochsalzlösung auf 2 ccm auf. Im ganzen hat man ca. 13 Röhrchen anzusetzen, indem man von der Verdünnung 1:1000 noch ein Röhrchen mit 0,1 ccm hinzufügt. Hierauf setzt man zu jedem dieser Röhrchen 0,1 ccm frisches, nicht erhitztes Meerschweinchenserum. Jedes Röhrchen enthält nun 2,1 ccm Flüssigkeit.

Als Kontrolle stellt man noch 1 Röhrchen, enthaltend

1 ccm Blutkörperchen-Aufschwemmung und 1 ccm unverdünntes hämolytisches Serum (inaktiviert), ferner ein anderes Röhrchen mit Blutkörperchen-Aufschwemmung und 1 ccm des frischen Meerschweinchenserums, auf.

Alle Röhrchen verbleiben 2 Stunden lang im Brutschrank bei 37,5°, wobei nach der ersten Stunde umgeschüttelt werden muß, dann werden sie 12 Stunden lang in den Eisschrank gesetzt. Erst darnach wird das Resultat abgelesen.

In den beiden Kontrollröhrchen darf niemals Hämolyse eintreten. Ist dies doch der Fall, so ist es ein Zeichen dafür, daß das hämolytische Serum nicht genügend inaktiviert wurde, oder daß das als Komplement benutzte Serum an und für sich hämolytische Eigenschaften besitzt. In beiden Fällen ist die Versuchsreihe wertlos.

Hat man gefunden, daß beispielsweise 0,5 ccm einer Verdünnung des hämolytischen Ambozeptors von 1:1000 noch komplette Hämolyse hervorrufen, während sich in dem Röhrchen mit 0,25 ccm derselben Verdünnung noch ungelöste Erythrozyten vorfinden, so schreitet man zur genaueren Einstellung, indem man 2 weitere Röhrchen mit je 1 ccm Blutkörperchen-Emulsion beschickt, dem einen 0,4 ccm, dem anderen 0,3 ccm der Verdünnung des inaktivierten hämolytischen Serums zusetzt, und im übrigen genau so verfährt, wie vorher gesagt wurde.

Handelt es sich um sehr genaue Bestimmungen, so wird es erforderlich sein, auch das Komplement genau einzustellen. Dies geschieht so, daß man zu Mischungen von 1 ccm Blutkörperchen-Emulsion, mit der einfach hämolytischen Menge des inaktivierten hämolytischen Serums, absteigende Mengen des komplementhaltigen Serums hinzufügt. Beispielsweise bringt man in 5 Röhrchen je 1 ccm Blutkörperchen-Emulsion und fügt jedem Röhrchen die einfachlösende Ambozeptormenge, z. B. 0,4 ccm der Verdünnung von 1:1000 eines hämolytischen Serums hinzu, worauf man zu den Röhrchen der Reihe noch 1 ccm, 0,75 ccm, 0,5 ccm, 0,25 und 0,1 ccm einer Verdünnung von 1:10 des frischen Meerschweinchenserums beigibt, und jedes Röhrchen mit Kochsalzlösung auf genau 2,4 ccm auffüllt.

Indem man weiterhin zur noch genaueren Einstellung ebenso verfährt, wie bei der Einstellung des hämolytischen Ambozeptors angegeben worden ist, erfährt man die genaue hämolytische Menge des Komplements.

Wir stellen folgende hämolysierende Sera dar:

a) Rind-Kaninchen-Ambozeptor,
b) Pferd-Kaninchen-Ambozeptor,
c) Hammel-Kaninchen-Ambozeptor,

und geben sie, in bereits inaktiviertem Zustande, in Gläschen zu 1 ccm ab.

Der Titer unserer inaktivierten hämolysierenden Sera ist so hoch, daß in einer Mischung von 1 ccm einer 5%igen Blutkörperchen-Emulsion der entsprechenden Tierart, mit 1 ccm einer Verdünnung der spezifischen Sera von mindestens 1:1000 und 0,1 ccm frischen Meerschweinchenserums als Komplement, vollkommene Hämolyse eintritt.

Da die hämolysierenden Sera hauptsächlich für die Methode der Komplementbindung Verwendung finden, so ist neuerdings fast nur noch der Hammel-Kaninchen-Ambozeptor im Gebrauch.

Es verdient an dieser Stelle hervorgehoben zu werden, daß die Natur des hämolytischen Systems, welches man für die Komplementbindungsmethode verwendet, für den Ausfall der Reaktion vollkommen gleichgültig ist.

Die Komplementbindungsmethode findet augenblicklich eine mannigfache Anwendung. Es handelt sich hierbei immer um den indirekten Nachweis, daß eine Reaktion zwischen dem Antigen und dem dazugehörigen Antikörper stattgefunden hat. Ist nur die eine der beiden Komponenten bekannt, so wird aus der stattgefundenen Komplementbindung geschlossen, daß auch die korrespondierende in dem Reaktionsgemisch vorhanden war.

Diese Verhältnisse, und die Ausführung der Komplementbindungsmethode werden am besten an einem Beispiele erläutert werden können.

Es sei die Aufgabe gestellt, in dem Serum eines mit Tuberkelbazillen oder deren Derivaten vorbehandelten Tieres, oder auch im Blutserum eines tuberkulösen Patienten, spezifische Tuberkulose-Immunkörper nachzuweisen.

Dieser Nachweis stützt sich auf die Voraussetzung, daß das für den Tuberkulose-Immunkörper homologe Antigen im Alttuberkulin enthalten ist, und daß dieser Immunkörper die Natur eines spezifischen Ambozeptors besitzt.

Der Bestimmung ist die genaue Einstellung des hämolytischen Systems vorauszuschicken. Dies geschieht nach der

von uns bei Besprechung der hämolysierenden Sera ausführlich geschilderten Methode.

Vorausgesetzt, daß der Hammelblut-Kaninchen-Ambozeptor, in einer Menge von 0,4 ccm einer Verdünnung von 1 : 1000, mit 1 ccm einer 5%igen Hammelblutkörperchen-Aufschwemmung und 0,1 ccm frischen Meerschweinchenserums als Komplement, komplette Hämolyse ergeben hat, so verwendet man als sicher hämolysierende Menge das 2½fache dieser einfach hämolytischen Dosis, also $2{,}5 \cdot \frac{0{,}4}{1000}$; d. h. 0,1 ccm einer Verdünnung des Hammelblut-Kaninchen-Ambozeptors von 1 : 100.

Als Komplement reicht die Menge von 0,1 ccm frischen Meerschweinchenserums erfahrungsgemäß aus.

Das zu untersuchende Serum wird durch ½stündiges Erhitzen auf 55 bis 56° inaktiviert.

Sodann sind zu ermitteln diejenigen Mengen, von dem zu untersuchenden Serum und von dem zu verwendenden Antigen, welche an und für sich nicht komplementbindend sind; auch ist zu prüfen, ob Serum oder Antigen an sich Hammelblutkörperchen zu hämolysieren vermögen.

Als Antigen verwendet man Alt-Tuberkulin (A. T.).

Alle Verdünnungen werden mit physiologischer Kochsalzlösung vorgenommen.

Zur Prüfung des Serums (Tuberkulose-Serum) werden alle Röhrchen, welche mit abgestuften Serummengen und gleichbleibender Komplementmenge beschickt sind, durch Kochsalzlösung auf gleiches Volumen aufgefüllt. Hierauf verbleiben die Röhrchen eine halbe Stunde im Brutschrank bei 37,5°, und schließlich wird das „unvollständige hämolytische System" hinzugefügt. Die Röhrchen werden dann wiederum in den Brutschrank verbracht, nach einer Stunde umgeschüttelt und nach einer weiteren Stunde für zwölf Stunden in den Eisschrank gestellt. Erst danach darf das Resultat abgesehen werden.

Zur Erläuterung dieser Einstellung möge nachstehende Tabelle dienen:

Tabelle I.

Röhrchen laufd. Nummer	Tuberkulose-Serum	Komplement	Kochsalzlösung 0,85 %	Hämolytischer Ambozeptor 1:100	Blutkörperchen-Emulsion 5 %	Resultat: Hämolyse	Kompl.-Ablenkung
	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm		
1	0,5	0	0,2	0	1,0	0	0
2	0,5	0,1	0	0,1	1,0	partiell	mäßig
3	0,4	0,1	0,1	0,1	1,0	0	0
4	0,3	0,1	0,2	0,1	1,0	0	0
5	0,2	0,1	0,3	0,1	1,0	0	0
6	0,1	0,1	0,4	0,1	1,0	0	0
7	0	0,1	0,5	0,1	1,0	komplett	0
8	0	0,1	0,6	0	1,0	0	0
9	0	0	0,6	0,1	1,0	0	0

Aus dieser Versuchsreihe geht hervor, daß das zu untersuchende Tuberkulose-Serum als solches nicht hämolytisch wirkt (Röhrchen No. 1), daß es in Mengen von 0,1—0,4 ccm an sich nicht komplementbindend wirkt (Röhrchen No. 3 bis No. 6), und daß das hämolytische System richtig funktioniert (Röhrchen No. 7 bis No. 9). Röhrchen No. 2 zeigt, daß 0,5 ccm Serum an und für sich schon mäßig Komplement bindet.

In genau gleicher Weise findet die Vorprüfung des Antigens (Alt-Tuberkulin) statt, nur daß man, an Stelle des Tuberkulose-Serums, Alt-Tuberkulin in fallenden Mengen verwendet, wobei man den Zusatz von Kochsalzlösung in der entsprechenden Weise variieren muß. Diese Prüfung ergibt, daß das Alt-Tuberkulin in der Menge von 0,1 ccm weder an und für sich hämolysierend wirkt, noch Komplement verankert.

Aus beiden Vorversuchen geht hervor, daß man für den Hauptversuch 0,1 ccm Tub.-Serum und 0,05 ccm Alt-Tuberkulin als Antigen verwenden kann, ohne befürchten zu müssen, daß durch die Mengen an sich Komplement verankert, oder durch additionelle Wirkung eine Täuschung hervorgerufen werden könnte.

Der erste Hauptversuch, d. h. der Nachweis von spezifischem Ambozeptor (Antituberkulin) in dem zu untersuchenden Tuberkulose-Serum verfolgt gleichzeitig den Zweck, diejenige minimalste Menge an Antigen (Alt-Tuberkulin) festzustellen, welche mit einer bestimmten Serummenge noch vollständige Ablenkung des Komplements ergibt. Die nachstehende Tabelle gibt ein ausführliches Schema dieses Versuches, wobei gleich-

zeitig alle erforderlichen Kontrollen Berücksichtigung gefunden haben.

Tabelle II.

Fortlaufende Nummer	Tuberkulose-Serum	Alt-Tuberkulin 1:10	Komplement 1:10	Kochsalzlösung	Hämolytischer Amboceptor 1:100	Hammelblutkörperchen-Emulsion 5%	Resultat: Hämolyse	Resultat: Ablenkung
	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm	ccm		
1	0,4	0	0	1,7	0	1,0	0	
2	0,4	0	1,0	0,6	0,1	1,0	komplett	0
3	0	1,0	0	1,1	0	1,0	0	
4	0	1,0	1,0	0	0,1	1,0	komplett	0
5	0,1	0,5	1,0	0,4	0,1	1,0	0	komplett
6	0,1	0,4	1,0	0,5	0,1	1,0	wenig	fast komplett
7	0,1	0,3	1,0	0,6	0,1	1,0	mäßig	mäßig
8	0,1	0,2	1,0	0,7	0,1	1,0	fast komplett	wenig
9	0,1	0,1	1,0	0,8	0,1	1,0	komplett	0
10	0	0	1,0	1,0	0,1	1,0	komplett	
11	0	0	1,0	1,1	0	1,0	0	
12	0	0	0	2,1	0,1	1,0	0	

Aus dieser Versuchsreihe geht zunächst das tatsächliche Vorhandensein eines spezifischen Ambozeptors in dem betreffenden Serum hervor, da 0,1 ccm Serum mit einer Menge von 0,05 ccm Alt-Tuberkulin vollkommene Komplementbindung verursachen, und letztere bei fallenden Mengen von Alt-Tuberkulin gradatim geringer wird.

Häufig ist es nun von Interesse, umgekehrt diejenige minimalste Serummenge zu ermitteln, welche mit einer bestimmten Quantität von Antigen noch völlige Komplementbindung bewirken kann. Zu diesem Zwecke ist ein zweiter Hauptversuch in der Weise anzustellen, daß man eine gleichbleibende Tuberkulinmenge, z. B. 0,01 ccm, mit abfallenden Mengen des zu prüfenden Serums kombiniert.

Aus den angeführten Beispielen geht hervor, daß man in der Komplement-Bindungsmethode ein Mittel gefunden hat, durch welches bei gegebenem Antigen der Nachweis des entsprechenden Ambozeptors, und bei gegebenem Ambozeptor der Nachweis des entsprechenden Antigens ermöglicht wird. Bei Zugrundelegung geeigneter Standardgrößen ist auch die quantitative Bestimmung beider Komponenten nach derselben Methode durchführbar.

Naturgemäß ist die Komplement-Bindungsmethode für die diagnostische Feststellung der Infektionskrankheiten von

besonderer Bedeutung geworden, und zwar namentlich für diejenige Kategorie von Infektionen, bei welchen die bisher üblichen diagnostischen Methoden versagen. So wurde von Wassermann und seinen Mitarbeitern in ausgedehnten Untersuchungen der Nachweis erbracht, daß die Bordetsche Methode sich für die Diagnose der Lues verwerten läßt, und gerade für diesen Zweck hat die Reaktion in den letzten Jahren eine hervorragende Bedeutung erlangt.

Für die diagnostische Reaktion auf Lues verwendet Wassermann Extrakte aus der Leber und der Milz von hereditär-syphilitischen Föten. Zur Herstellung dieser Extrakte werden die Organe fein zerrieben und mit der dreifachen Gewichtsmenge 0,5%igen Karbolwassers im Schüttelapparate extrahiert. Durch Zentrifugieren und Absetzenlassen im Eisschrank wird ein klares, rötlich gefärbtes, schwach opaleszierendes Extrakt erhalten.

Als spezifischer Amboceptor kommt das Serum des zu untersuchenden Patienten, welches durch Aderlaß gewonnen wird, in Betracht.

Als Komplement verwendet man frisches Meerschweinchenserum.

Das „unvollständige hämolytische System" besteht aus einer 5%igen Emulsion von Hammelblutkörperchen und aus dem Hammel-Kaninchen-Amboceptor.

Für die erforderlichen Kontrollen verwendet man das Serum eines gesunden Menschen und das Extrakt aus Milz und Leber eines normalen Fötus.

Im übrigen ist die Versuchsanordnung so zu wählen, wie wir sie in Tabelle No. 2 zum Nachweis des spezifischen Tuberkulin-Amboceptors gegeben haben.

Literaturauszug über Hämolysine.

Camus et Gley, Sur l'action physiologique du sérum d'anguille. Archives Internationales de Pharmacodynamie 1898.

Ehrlich und Morgenroth, Zur Theorie der Lysinwirkung. Berliner klinische Wochenschrift 1899, No. 1.

Ehrlich, Über Hämolysine. Berliner klinische Wochenschrift 1899, No. 22.

Landsteiner, Zur Kenntnis der spezifisch auf Blutkörperchen wirkenden Sera. Zentralblatt für Bakteriologie 1899, Band 21, I. Abt.

HÄMOLYSINE

(Literaturauswahl).

Bordet, Les sérums hémolytiques, leurs antitoxines et les théories des sérums cytolytiques. Annales de l'Institut Pasteur 1900, pag. 257.

Schütze, Beiträge zur Kenntnis der zellelösenden Sera. Deutsche medizinische Wochenschrift 1900, No. 27.

Wassermann, Über die praktische Bedeutung der Komplementbindung. Zeitschrift für Infektionskrankheiten der Haustiere 1901, Band 6, Heft 1.

Ehrlich, Über Hämolysine. Berliner klinische Wochenschrift 1900, No. 21 und 31; 1901, No. 10, 21, 22.

Bordet et Gengou, Sur l'existence des substances sensibilisatrices dans la plupart des sérums antimicrobiens. Annales de l'Institut Pasteur 1901, pag. 289.

Besredka, Les antihémolysines naturelles. Annales de l'Institut Pasteur 1901, pag. 785.

Sachs, Immunisierungsversuche mit immunkörperbildenden Erythrocyten. Zentralblatt für Bakteriologie 1901, Band 30, I. Abt.

Gruber, Zur Theorie der Antikörper; 2. Über Bakteriolyse und Hämolyse. Münchener medizinische Wochenschrift 1901, No. 48/49.

Ehrlich und Sachs, Über den Mechanismus der Amboceptorenwirkung. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 21.

Ehrlich und Marshall, Über die komplementophilen Gruppen der Amboceptoren. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 25.

Morgenroth und Sachs, Über die Komplementierbarkeit der Amboceptoren. Berliner klinische Wochenschrift 1902, No. 27.

Landsteiner und von Eisler, Über die Wirkungsweise hämolytischer Sera. Wiener klinische Wochenschrift 1904, No. 24.

Friedberger, Ein Beitrag zur Wirkungsweise lytischer Immunkörper (Amboceptoren). Zentralblatt für Bakteriologie 1904, Band 37.

Lüdke, Beiträge zur Hämolyse. Zentralblatt für Bakteriologie 1904, Band 37.

Batelli, L'hémolysine in vivo chez les animaux normaux. Comptes Rendus de la Société de Biologie 1904, 56.

Baumgarten, Die Hämolyse im homologen bzw. Immunserum. Arbeiten aus dem pathologischen Institut zu Tübingen 1905, Band 5, Heft 2.

Friedberger und Dorner, Über Hämolysinbildung durch Injektion kleiner Mengen von Blutkörperchen. Zentralblatt für Bakteriologie 1905, Band 38, Heft 5.

Gay, La déviation de l'alexine dans l'hémolyse. Annales de l'Institut Pasteur 1905, Band 22.

Wassermann und Bruck, Ist die Komplementbindung beim Entstehen spezifischer Niederschläge eine mit der Präzipitierung zusammenhängende Erscheinung oder Amboceptorenwirkung? Medizinische Klinik 1905, No. 55.

Wassermann, Neisser und Bruck, Eine serodiagnostische Reaktion bei Syphilis. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 10.

Wassermann und Bruck, Experimentelle Studien über die Wirkung von Tuberkelbazillenpräparaten auf den tuberkulös erkrankten Organismus. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 12.

Bergmann und Keuthe, Die Hemmung der Hämolyse durch inaktivierte menschliche Sera. Zeitschrift für experimentelle Pathologie und Therapie 1906, Band 3.

Lüdke, Beiträge zur Hämolyse. Zentralblatt für Bakteriologie 1906, Band 40.

Friedberger und Moreschi, Über die Antiambozeptoren gegen die komplementophile Gruppe des Ambozeptors. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 31.

Wassermann, Neißer, Bruck und Schucht, Nachweis spezifisch luetischer Substanzen durch Komplementverankerung. Zeitschrift für Hygiene 1906, Band 55.

Wassermann und Plaut, Über das Vorhandensein syphilitischer Antistoffe in der Zerebrospinalflüssigkeit von Paralytikern. Deutsche medizinische Wochenschrift 1906, No. 44.

Moreschi, Über den Wert des Komplementablenkungsverfahrens in der bakteriologischen Diagnostik. Berliner klinische Wochenschrift 1906, No. 38 und 1907, No. 38.

Hecker, Beiträge zur Kenntnis der hämolytischen Komplemente. Arbeiten aus dem Institut für experimentelle Therapie zu Frankfurt a. M. 1907, Heft 3.

Citron, Über Komplementbindungsversuche bei infektiösen und postinfektiösen Erkrankungen. Deutsche medizinische Wochenschrift 1907, No. 29.

Seligmann, Beiträge zur Frage der sogenannten Komplementbindung. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 32.

Weil und Braun, Über Antikörperbefunde bei Lues, Tabes und Paralyse. Berliner klinische Wochenschrift 1907, No. 49 und 52.

Weil und Braun, Über die Beeinflussung von Antistoffen durch alkoholische Organextrakte. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 2.

Weil und Braun, Über die Rolle der Lipoide bei der Reaktion auf Lues. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 5.

Weil und Braun, Über die Entwicklung der Serodiagnostik bei Lues. Wiener klinische Wochenschrift 1908, No. 17.

Citron, Demonstration einer neuen Methode zur Serodiagnostik der Lues. Berliner klinische Wochenschrift 1908, pag. 469.

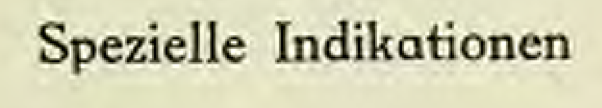
Bauer, Über die bei der Wassermannschen Luesreaktion wirksamen Körper und über die hämolytischen Eigenschaften der Organextrakte. Biochemische Zeitschrift 1908, Band X.

Traube, Zur Komplementfrage. Biochemische Zeitschrift 1908, Band X, Heft 4—6.

Wolff und Mühsam, Mit Tuberkulin komplementbindende Antistoffe im Serum Tuberkulöser. Deutsche medizinische Wochenschrift 1908, No. 31.

Täge, Die Technik der Wassermannschen Serodiagnostik der Syphilis. Münchener medizinische Wochenschrift 1908, No. 33.

Tschernogubow, Einfache Methode der Serodiagnose bei Syphilis. Berliner klinische Wochenschrift 1908, No. 47 und 49.



Spezielle Indikationen

A.

F.

G.

H.

I.

J.

K.

L.

M.

P.

Q.

R.

S.

T.

U.

V.

W.

Z.

Inhaltsverzeichnis.

A. Pharmazeutische Produkte.

B. Serotherapeutische und Bakterien-Präparate.

C. Präzipitine und Hämolysine.

D. Indikationen.



Date Due

Demco 293-5			

